

Aus dem Institut für Pathologie der Freien Universität Berlin
im Klinikum Westend

Direktor: Professor Dr. med. V. Becker
und dem Robert-Koch-Institut Berlin

Laboriumsgruppe für Mykologie und
bakteriologisch-serologische Diagnostik

Leiter: Professor Dr. med. Dr. med. vet. F. Staib

ZUR EXPERIMENTELLEN SPOROTRICHOSE DER MAUS
PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE STUDIE DER APPLI-
KATIONSABHÄNGIGEN REAKTION DES ORGANISMUS

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Gernot Grosse

aus Berlin

1972

Aus dem Institut für Pathologie der Freien Universität
Berlin im Klinikum Westend

Direktor: Professor Dr. med. V. B e c k e r

und dem Robert-Koch-Institut Berlin

Laboratoriumsgruppe für Mykologie und bakteriologisch-
serologische Diagnostik

Leiter: Professor Dr. med. Dr. med. vet. F. S t a i b

ZUR EXPERIMENTELLEN SPOROTRICHOSE DER MAUS

Pathologisch-anatomische Studie der appli-
kationsabhängigen Reaktion des Organismus

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

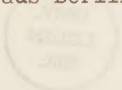
an den Medizinischen Fachbereichen

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Gernot Grosse

aus Berlin



Referent:

Professor Dr. med. Volker B e c k e r

Korreferent:

Professor Dr. med Dr. med. vet. Friedrich S t a i b

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 20.11.1972



DISPOSITION

	Seite
I. EINLEITUNG (Tab.1)	1
II. MATERIAL UND METHODIK	3
III. ERGEBNISSE (Tab.2,3)	6
a) Pathologisch-anatomische Befunde nach i.m.-Injektion	6
b) Pathologisch-anatomische Befunde nach i.p.-Injektion	10
c) Besprechung der histologischen Befunde	12
IV. DISKUSSION	17
V. ZUSAMMENFASSUNG	35
VI. LITERATURVERZEICHNIS	37
VII. BILDDOKUMENTATION (Abb. 1 - 13)	45

I. EINLEITUNG

Die Sporotrichose ist in subtropischen und tropischen Ländern eine verbreitete Mykose. Sie gilt als Prototyp einer Verletzungsmykose mit subkutan-lymphangitischer Verlaufsform. Der Erreger dieser Mykose, Sporothrix schenckii, hat seinen Standort in der freien Natur auf pflanzlichem Material. Seine Verbreitung ist im Gegensatz zum Vorkommen der Erkrankung, der Sporotrichose, weltweit.

Die systematische Einordnung des Erregers der Sporotrichose innerhalb der Gattung Sporotrichum bereitet, nach wie vor Schwierigkeiten. Morphologische Eigenschaften stellten bis vor kurzem die einzigen Kriterien zur Identifizierung der Spezies S. schenckii dar. Diagnostisch verwertbare biochemische Leistungen, wie sie zur Differenzierung vieler Mikroorganismen notwendig sind, waren bis zur Auffindung der Kreatin- und Kreatinin-Assimilation als Spezifikum dieser Spezies nicht bekannt. Als Besonderheit des Sporotrichoseerregers gilt seine variable Virulenz. Die diagnostischen Kriterien der Virulenz waren bisher die Vitamin-B₁-Defizienz, die Wachstumsfähigkeit bei 37° C und die Pathogenität für Meerschweinchen, Ratte und Maus nach i.p.-Injektion. Zu Schwierigkeiten in der Virulenzbeurteilung eines Stammes führen gelegentlich Unsicherheitsfaktoren, die sich aus der Variabilität der aufgeführten Kriterien ergeben.

Die Kreatin- und Kreatinin-Assimilation und Vitamin-B₁-Defizienz lenkten das besondere Interesse auf die Muskulatur, da diese einen hohen Gehalt an den genannten Substanzen besitzt. Stämme von S. schenckii sind auf Fleisch, also avitalem Muskelgewebe, gefunden worden (s. Tabelle 1). Es lag daher nahe, festzustellen, wie sich der Erreger in vitaler Muskulatur verhält.

Im Rahmen umfangreicher tierexperimenteller Untersuchungen von STAIB und seiner Arbeitsgruppe mit verschiedenen

Schwerpunkten stellt die vorliegende Studie einen pathologisch-anatomischen Beitrag dar.

An einem größeren Kontingent von Versuchstieren - hier Mäusen - haben sich nach unterschiedlicher Applikation von Suspensionen pathogener Stämme von S. schenckii markante Unterschiede in der organismischen Reaktion herausgestellt: Im Gegensatz zur in ihrem letalen Ablauf bekannten i.p.-Infektion wird die i.m.-Injektion der pathogenen Pilze unter bereits makroskopisch sichtbaren Lokalveränderungen von der Maus überlebt (67).

Diesem Phänomen sowie den oben aufgeworfenen Problemen sind die folgenden feingeweblichen pathologisch-anatomischen Untersuchungen gewidmet.

Das Gewebsbild der experimentell an der Maus erzeugten Mykose berührt das allgemeinpathologische Problem der chronischen Entzündung mit ihrem durch Umstimmungsvorgänge modifizierten komplexen Reaktionsspektrum. Im einzelnen stellt sich die Frage nach der lokalen Fixierung der mikrobiellen Noxe, der Erregerausbreitung, der Chronifizierung und der sekundären Amyloidose sowie der Parenchymbeteiligung an Entzündungsvorgängen.

II. MATERIAL UND METHODIK

Aus einem Kontingent von 120 männlichen weißen Mäusen, denen Erregersuspensionen von 12 pathogenen Stämmen von S. schenckii entweder intraperitoneal (je 5 Mäuse pro Stamm) oder intramuskulär (je 5 Mäuse pro Stamm) injiziert wurde und die nur in Abhängigkeit von der Applikationsform unterschiedliche makroskopische Veränderungen aufwiesen (siehe zusammenfassende Übersicht in Tabelle 1), wurden 22 Tiere histologisch untersucht.

Diese waren mit 2 Stämmen von S. schenckii, C 32 und C 33 infiziert, die eine Sporotrichoseendemie bei Kindern in Nordamerika verursacht hatten, und die von Dr. F.B. TOSH, Kansas City, U.S.A., zur Verfügung gestellt wurden: C 32 wurde von Hautläsionen erkrankter Kinder, C 33 von Heu, an dem sich die Kinder mit großer Wahrscheinlichkeit infiziert hatten, isoliert. Diese beiden Teststämme wurden wie die übrigen 10 Stämme 8 Tage bei 26° C auf Sabouraud-Dextrose-Agar gezüchtet. Das Inokulum wurde durch Abschwemmen der Kulturen mit steriler 0,85 %iger Kochsalzlösung hergestellt. Die Dichte der Suspension wurde auf Grad 10 der MacFarland-Skala eingestellt. Die so gewonnenen Suspensionen enthielten sowohl Konidien als auch Myzelfragmente des Pilzes in einem stammspezifischen Verhältnis. Entsprechend dem Verfahren bei den übrigen Mäusen des Gesamtkontingentes wurden 20 g schwere weiße Mäuse (NMRI-Mäuse) verwendet. Etwa 0,25 ml (ca. 10^8 Konidien) der Erregersuspension wurde entweder intraperitoneal oder in die Medialseite des rechten Hinterschenkels intramuskulär injiziert.

Tabelle 1

Herkunft und Charakteristika der verwendeten pathogenen
Stämme von S. schenckii.

Pilz- Stamm:	Herkunft der Stämme		Kreatin- Kreatinin- Assimilation		Wachs- tum bei 37° C	Patho- genität	
			mit Vit. B ₁	ohne Vit. B ₁		i.m. Inj.	i.D. Inj.
C 25	Mensch	Dr. D.H. HOWARD,	+	-	+	L.	G.
C 26	Mensch	Los Angeles, U.S.A.	+	-	+	"	"
C 27	Gewächs- haus	"	+	-	+	"	"
C 29	Fleisch	Dr. W. KAPLAN, Atlanta,	+	-	+	"	"
C 30	Mensch	U.S.A.	+	-	(+)	"	"
C 32	Mensch	Dr. F.E. TOSH,	+	-	+	"	"
C 33	Heu	Kansas City, U.S.A.	+	-	+	"	"
C 42	Mensch	Dr. H.Sue IVINS,	+	-	+	"	"
C 43	Mensch	New Orleans, U.S.A.	+	-	+	"	"
C 44	Mensch	"	+	-	+	"	"
C 45	Mensch	"	+	-	+	"	"
C 46	Mensch	"	+	-	+	"	"

Zeichenerklärung:

+ = Wachstum

(+) = spärliches Wachstum

- = kein Wachstum

L. = Lokalreaktion

G. = Generalisation

Intramuskulär wurde 7 Mäusen (11001 - 11007) die Suspension von S. schenckii C 32 injiziert; die Tötung erfolgte 96 Tage nach Injektion. Drei weiteren Tieren (11008 - 11010) wurde der gleiche Erregerstamm gleichartig injiziert; Tötung erfolgte 77 Tage post injectionem. Die Konidienaufschwemmung von C 33 wurde ebenfalls intramuskulär vier Mäusen verabreicht; Tötung der Tiere 79 Tage nach der Injektion (11011 - 11014). Drei Vergleichstieren wurde C 32 intramuskulär inokuliert, Tötung erfolgte 10 Tage (11021), 23 Tage (11022) bzw. 44 Tage (11023) post injectionem.

Intraperitoneal wurde die Suspension von S. schenckii C 32 zwei Mäusen (12001, 12002) injiziert, die 96 Tage nach der Injektion getötet wurden, und zwei weiteren Tieren (12003, 12004), die nach 77 Tagen getötet wurden. Vom Erregerstamm C 33 wurde der Maus 12005 eine Intraperitonealinjektion verabreicht; Tötung erfolgte 79 Tage nach Injektion.

Die histologische Untersuchung umfaßte die im Folgenden aufgeführten Organe der Versuchstiere: die Injektionsregion an den Hinterextremitäten bzw. Peritoneum, außerdem Leber, Milz, Lymphknoten, Lungen, Nieren, Herz, Pankreas und Nebennieren, weiterhin bei den intraperitoneal infizierten Tieren Schwanz und Extremitäten. Das Untersuchungsmaterial wurde in 10 %-igem Formalin fixiert. Knochenhaltige Extremitätenteile wurden einer schonenden Entkalkung mit einer Tetra-Natriumsalzlösung der Aethylen-diamintetraessigsäure (EDTA) unterzogen. Folgende Färbungen der Gewebsschnitte wurden durchgeführt: Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Perjodsäure-SCHIFF-Reaktion (periodic acid SCHIFF's reaction: PAS) nach HOTCHKISS und Mc MANUS, Amyloiddarstellung mit Kongorot nach BENNHOLD (alkoholische Kongorotlösung) und mit Methylviolett nach MAYER, Trichromfärbung nach MASSON-GOLDNER, Silberfärbung nach GOMORI sowie die spezielle Pilzdarstellung nach GROCOTT.

III. E R G E B N I S S E

a) Pathologisch-anatomische Befunde nach i.m.-Injektion

Die 17 intramuskulär injizierten Tiere boten wie alle i.m. injizierten Mäuse des Gesamtkontingentes makroskopisch gleichartige Befunde: Die Injektionsstelle im Bereich des Hinterbeines war tumorartig angeschwollen, zum Teil um ein Mehrfaches des normalen Umfanges (Abb. 1b), das betroffene Bein meist fast bewegungslos in Hüftgelenksextensionsstellung fixiert und damit funktionsunfähig. Auch die kurzfristiger nach intramuskulärer Injektion getöteten 3 Tiere boten qualitativ kein entscheidend anderes Bild. Die Tiere waren in ihrem Allgemeinzustand nicht beeinträchtigt.

Histologische Einzelbefunde:

- 11001: Injektionsstelle: Im gering umfangvermehrten Hinterschenkel histiozytär-epitheloidzelliges Granulationsgewebe in geringer Ausdehnung. Einzelne perivaskuläre histiozytäre Infiltrate. S.schenckii nicht nachweisbar.
- 11002: Injektionsstelle: Im entzündlich tumorartig angeschwollenen Hinterschenkel ein ausgedehntes Nekrosfeld mit massenhaft S. schenckii in verschiedenen Geweberscheinungsformen sowie polymorphkernige Leukozyten oder Zelltrümmer. Muskulatur im Nekrosebereich zerstört oder in Auflösung begriffen. Histiozytär-epitheloidzellige Schicht mit einzelnen mehrkernigen Riesenzellen um die Zentralnekrose. Bindegewebe mit peripher zunehmendem Fasergehalt als äußere Schicht mit Lymphozyten und Plasmazellen. Milz: Amyloidose der roten Pulpa unter Aussparung der Follikel, buntes, aber schütteres Zellbild in der roten Pulpa. Leber: Amyloidablagerungen vorwiegend in Nähe der Leukozytär und rundzellig infiltrierten Portalfelder. Dystrophische Veränderungen der Leberepithelien.
- 11003: Injektionsstelle: Im hochgradig verdickten Hinterschenkel sehr ausgedehnte konfluierende Nekrosepartien mit Pilzmassen sowie polymorphkernigen Leukozyten oder deren Zelltrümmern. Fragmentierte Muskelfasern teils als homogene eosinophile, fragmentierte Sarkoplasmaresiduen (Abb.2). Einzelne nadelförmige Lipoidkristalle in der Nekrose. Histiozytär-epitheloidzelliges, peripher faserhaltiges und lymphoplasmazellulär infiltriertes Granulationsgewebe mit einzelnen mehrkernigen Riesen-

zellen um den Nekrosebezirk. Granulationsgewebsinfiltration perivaskulär, perineural, periostal und im Perimysium.

Milz: Amyloidose der roten Pulpa.

Leber: Amyloidablagerungen besonders peripher.

Reaktive portale Zellinfiltration, vorwiegend leukozytär. Leberzelldegenerationen.

Nieren: Verplumpung vieler Glomerulumschlingen durch Amyloid. Eiweißzylinder in z.T. zystisch erweiterten Tubuli und Sammelrohren.

- 11004: Injektionsstelle: Im geringer angeschwollenen Hinterschenkel vorwiegend vaskulär orientiertes histiozytär-epitheloidzelliges und faserhaltiges Granulationsgewebe mit einzelnen Plasmazellen und Lymphozyten, auch in das Perimysium hineinziehend. Eosinophile Degeneration einzelner Muskelfasern. Schütterere Pilzfragmente im Granulationsgewebszentrum.

Milz: Perifollikuläre Amyloidablagerungen.

Leber: Amyloid um die Portalfelder. Ausgedehnte portale Zellinfiltration von Leuko-, Histiozyten und Rundzellen.

Nieren: Verplumpung einiger Glomerulumschlingen. Tubuläre Eiweißzylinder.

- 11005: Injektionsstelle: Hinterschenkel durch typisches Entzündungsprodukt tumorartig verdickt. Massenhaft S. schenckii und Leukozyten oder Zelltrümmer in zentraler Nekrosezone. Histiozytär-epitheloidzelliges, spärlich riesenzellhaltiges, peripher zunehmend faserhaltiges, plasmazellulär-lymphozytär infiltriertes Granulationsgewebe um das Nekrosefeld (Abb. 3,4). Einscheidung von Muskelfasern am Granulomrand. Übergreifen des Granulationsgewebes auf das Femurperiost.

Milz: Perifollikuläres Amyloid.

Leber: Geringe periportale Amyloidablagerungen.

Portale Zellinfiltration von Rundzellen und Granulozyten. Degenerative Leberzellveränderungen.

- 11006: Injektionsstelle: Typisches Granulationsgewebe geringeren Ausmaßes ohne Zerstörung wesentlicher Organteile.

Milz: Geringe perifollikuläre Amyloidose.

- 11007: Injektionsstelle: Sehr umfangreicher entzündlicher Pseudotumor im Hinterschenkel. Zentral konfluierende Nekrosen (Abb. 5) mit Pilzmassen und polymorphzelligen Leukozyten oder Kerntrümmern, umgeben von histiozytär-epitheloidzelligem, peripher zunehmend faserhaltigen Granulationsgewebe mit Rund- und Plasmazellen. Zerstörung der Muskelfasern im Nekrosebezirk, Einscheidung durch Granulationsgewebe im Randgebiet. Periostal entzündliche Mitreaktion.

Milz: Mäßige Amyloidablagerungen in der roten Pulpa (Abb. 6).

Leber: Geringe periportale Amyloidablagerungen.

- 11008: Injektionsstelle: Verdickung des Hinterschenkels durch histiozytär-epitheloidzelliges, peripher faserhaltiges, gering riesenzelliges Granulationsgewebe. In der Randzone Rundzellen und Plasmazellen. Im Zentrum Nekrosezone mit mäßigem Gehalt an S. schenckii, aber umfangreichem Anteil an leukozytären Elementen. Fett- und Muskelgewebe in das Entzündungsfeld einbezogen. Milz: Vorwiegend perifollikuläre Amyloidose. Leber: Geringe Amyloidablagerungen um das wenig zellig infiltrierte GLISSON'sche Feld.
- 11009: Injektionsstelle: Entzündlicher Pseudotumor im Hinterschenkel. Zentrale Nekrose mit Pilzmassen und mehr oder weniger intakten polymorphkernigen Leukozyten. Peripher folgt eine histiozytär-epitheloidzellige Schicht und faseriges Bindegewebe, hier auch Rund- und Plasmazellen. Umscheidung von Muskelfasern; z.T. Änderung ihres Färbeverhaltens. Milz: Perifollikuläres Amyloid. Leber: Geringe Amyloidablagerungen um die Portalfelder. Nieren: Verplumpung einzelner Glomerulumschlingen. Einige tubuläre Eiweißzylinder.
- 11010: Injektionsstelle: Im gering verdickten Hinterschenkel relativ kleines Granulom mit kleiner Nekrosezone, wenig Erreger und Leukozyten enthaltend. Histiozytär-epitheloidzellige Umgebungsschicht und faserhaltiges Granulationsgewebe von geringem Umfang mit Plasmazellen und Leukozyten. Milz: Perifollikuläres Amyloid. Leber: Kein Amyloid. Nieren: Einzelne Synechien zwischen BOWMAN'scher Kapsel und Glomerulumschlingen.
- 11011: Injektionsstelle: Nekrose mit mäßigem Pilzgehalt und Leukozyten umgeben von histiozytär-epitheloidzelligem, peripher faserhaltigen, Plasmazellen und Lymphozyten enthaltenden Granulationsgewebe von mäßiggradigem Ausmaß im Hinterschenkel. Milz, Leber: Keine Amyloidose. Nieren: Einzelne Kapselsynechien in einigen Nierenkörperchen.
- 11012: Injektionsstelle: Umschriebene Nekrose mit mäßigem Erregergehalt und Granulozyten im Muskel- und z.T. im Fettgewebe. In der Nekroseumgebung histiozytär-epitheloidzelliges, gering riesenzellhaltiges Granulationsgewebe mit äußerer Faser-Bindegewebsschicht mit Rundzellen und Plasmazellen. In der Nekrose Muskelfaserfragmente. Periostale Granulationsgewebsreaktion. Milz: Angedeuteter perifollikulärer Amyloidsaum. Leber: Kein Amyloid.

- 11013: Injektionsstelle: Nekrosehöhle mit Erregern und Pilzfragmenten sowie polymorphkernigen Leukozyten und deren Zelltrümmern. In der umgebenden histiozytär-epitheloidzelligen Schicht einzelne Riesenzellen mit zentral liegenden mehreren Kernen. Peripher faseriges, lymphozytär-plasmazellulär infiltriertes Granulationsgewebe. Am Nekroserand kolonieartige Erregerzusammenballungen. Pseudotumoröse Auftreibung des Hinterschenkels. Milz, Leber: Kein Amyloid.
- 11014: Injektionsstelle: Hinterschenkel durch größeres Entzündungsfeld angeschwollen. In der Erreger und Leukozyten enthaltenden zentralen Nekrosezone Muskelresiduen: teils homogenisiertes Sarkoplasma, teils arrodiierte Sarkolemmschläuche. Umgebende Histiozyten-Epitheloidzellschicht mit einzelnen mehrkernigen Riesenzellen und Leukozyten. Faserige Abkapselung des Granuloms, hier Rund- und Plasmazellen. Milz, Leber: Kein Amyloid.
- 11021: Injektionsstelle: Sehr ausgedehntes entzündliches Granulationsgewebe in der Muskulatur und im Fett- und Bindegewebe mit größeren, z.T. konfluierenden, Pilzmassen enthaltenden, leukozytär infiltrierten Nekrosezonen, sowie kleineren verstreuten Herden mit Pilzmassen und beginnender, geringer zellig infiltrierter Nekrose. In großflächigerer Nekrose alterierte Muskelfasern oder Muskelfaserresiduen. Epitheloidzellig-histiozytäres Granulationsgewebe auch im externen und hineinziehend in das interne Perimysium. Vereinzelte Riesenzellen in den an die Nekrose angrenzenden Granulationsgewebsanteilen.
- 11022: Injektionsstelle: Sehr ausgedehnter Nekrosebezirk, z.T. mit umschriebenen Ballungszentren von polymorphkernigen Leukozyten. Erreger in größerer Zahl vorwiegend in den leukozytär infiltrierten Nekroseanteilen. Epitheloidzellig-histiozytäres Granulationsgewebe um die Nekrosefelder mit vereinzelt Riesenzellen. Peripherwärts faserhaltiges Bindegewebe mit Lymphozyten und Plasmazellen.
- 11023: Injektionsstelle: Ausgedehnter histiozytär-epitheloidzelliger Granulationsgewebsbezirk mit einzelnen Nekroseherden, die bestehen von Granulozyten oder deren Zelltrümmern, B. schenckii in größerer Zahl, meist in Gruppen angeordnet in leeren Sarkolemmschläuchen. Daneben großflächige Nekrosezone mit Pilzmassen im Muskel- und Fettgewebe. Einzelne Riesenzellen in dem an die Nekrose angrenzenden Granulationsgewebe, zur Peripherie hin faserhaltiges Bindegewebe, Rundzellen und Plasmazellen.

b) Pathologisch-anatomische Befunde nach i.p.-Injektion

Entsprechend allen übrigen i.p. infizierten Tieren des Gesamtkontingents ließen die 5 intraperitoneal injizierten Tiere aufgrund ihres Verhaltens und ihres Gesamtzustandes auf eine schwere Allgemeinerkrankung schließen: Sie waren in ihrer Motilität eingeschränkt, hatten ein glanzloses struppiges Fell und waren im Körpergewicht reduziert. Den markantesten äußerlichen Befund stellte eine Anschwellung des Skrotums und eine elephantiastische Schwellung vorwiegend der Hinterbeine dar mit ausgeprägtem Pfotenödem, sowie eine perlschnurartig knotige Verdickung des Schwanzes (Abb. 1 a). Bei der Sektion zeigten sich multiple Knötchen im Peritoneum und in den Hodenhüllen, es fanden sich außerdem Absiedlungsherde in verschiedensten inneren Organen: der Leber, der Milz, den Nieren und den Nebennieren, seltener in den Lungen.

Histologische Einzelbefunde:

- 12001: Leber: Ausgedehnte, zur Zentralvene hin abnehmende Amyloidablagerungen (Abb. 7). Leuko-, histiozytäre und rundzellige Infiltration der Portalfelder. Zellschwellung und Entmischung der Leberepithelien. Riesen- und Doppelkernbildungen. Einzelne Leberzelluntergänge mit zellulärer Abraumreaktion. Milz: Amyloidose der roten Pulpa. Nieren: Histiozytär-rundzellige perivaskuläre Infiltrate. Amyloidose mit Verdickung der Glomeruluschlingen, z.B. zur kompletten Obliteration von Nierenkörperchen. Proteinausscheidung in das Tubulussystem, Eiweißzylinder, teilweise nephrohydropische Tubuluserweiterungen (Abb. 8). Herz: Einzelne kleine epitheloidzellige Infiltrate.
- 12002: Leber: Amyloidablagerungen um die Portalfelder. Granulo- und histiozytäre sowie rundzellige Infiltration der Portalfelder. Milz: Amyloidose der roten Pulpa. Mandelförmig alterer organisierter Abszeßähnlicher Absiedlungsherd. Nieren: Amyloidablagerung in einzelnen Glomeruluschlingen. Lockeres Proteinmaterial in mehreren Tubuli. Herz: Vereinzelte kleinste interstitielle Granulationsgewebsherde.

12003: Leber: Kleine epitheloidzellige Granulome mit vereinzelten Pilzen in miliariformer Ausbreitung (Abb.9). Ausgedehnte Zellinfiltration in den Portalfeldern von Histo- und Leukozyten sowie Rundzellen. Amyloidablagerungen um die GLISSON-schen Felder.

Milz: Ausgedehnte Amyloidablagerungen in der roten Pulpa.

Nieren: Verplumpung einzelner Glomerulumschlingen durch Amyloid.

Herz: Kleine epitheloidzellige Granulome mit einzelnen Pilzelementen (Abb. 10).

Lungen: Kleine Epitheloidzellgranulome in geringer Zahl.

Hinterbein, Schwanz: Weite Teile der Organe einnehmendes Granulationsgewebe mit Massen von S. schenckii und polymorphkernigen Leukozyten in zentralen, z.T. konfluierenden Nekrosezonen. Daran angrenzend breite Epitheloidzell-Histiozytenschicht mit einigen mehrkernigen Riesenzellen; peripherer Übergang in faserhaltiges Granulationsgewebe, Rundzellen, Plasmazellen im Randgebiet.

12004: Leber: Abszeßartiger Absiedlungsherd mit pilz- und leukozytenübersäuer Zentralnekrose, Epitheloidzellschicht und Bindegewebskapsel (Abb. 11). Multiple kleine, spärliche Pilzelemente enthaltende Epitheloidzellgranulome in miliariformer Ausbreitung. Portale Leuko-, Histozyten- und Rundzellanfiltration. Degenerative Leberzellveränderungen; z.T. Riesenzellbildungen. Amyloidablagerungen bevorzugt um die Portalfelder.

Milz: Absiedlungsherd mit Pilzmassen in zentraler Nekrose und typischem Granulationsgewebe. Perifollikuläres Amyloid.

Herz: Vereinzelt kleine Epitheloidzellgranulome.

Lunge: Einzelne Granulome.

Nebenniere: Bindegewebig abgekapselte, Pilz- und Leukozytentrümmer enthaltende Nekrose.

Hinterbein, Schwanz: Ausgedehntes Granulationsgewebe von typischem Aufbau im gesamten Bein einschließlich der Pfote sowie im Schwanz: teils konfluierende Nekrosefelder mit S. schenckii meist in großen Massen sowie Leukozyten oder deren Zelltrümmer, histiozytär-epitheloidzelliges, peripher zunehmend faserhaltiges Granulationsgewebe um die Nekrosen. Übergreifen des Entzündungsprozesses auf Periost und Knochen, gesteigerter osteoklastischer Knochenabbau, einzelne Knochensequester im Nekrosegebiet (Abb. 12). Entzündliche Mitreaktion des Knochenmarkes. Pilzhaltige Thromben in venösen Gefäßen des Entzündungsgebietes. Pilze oder Granulationsgewebe in erweiterten Lymphgefäßen und perineuralen Lymphscheiden. Entzündlicher Befall kleiner Gelenke; Zerstörung von Muskel- und Sehnenanteilen im Bereich der Pfote.

12005: Leber: Amyloidablagerungen um die mäßig zellig infiltrierten Portalfelder.
 Milz: Vorwiegend perifollikuläre Amyloidose.
 Nieren: Amyloidose mit glomerulären Schlingenverdickungen. Tubuläre Eiweißzylinder. Nephrohydropse mit einzelnen zystenartigen Erweiterungen des ableitenden Kanälchensystems.
 Hinterbein/Schwanz: Weite Teile erfassendes, z.T. knotig konfluierendes Granulationsgewebe mit zentralen, meist massenhaft pilzhaltigen und granulozytär infiltrierten Nekrosefeldern; umfangreiches peripher faserhaltiges Granulationsgewebe. Übergreifen des Entzündungsprozesses auf Periost, teilweise auch Knochen und Markraum sowie die kleinen Gelenke.

c) Besprechung der histologischen Befunde.

Der entzündliche Pseudotumor, der sich im Bereich der intramuskulären Injektionsstelle entwickelt, besteht aus einem Granulationsgewebe charakteristischen Aufbaues. In einem zentralen Nekrosefeld, das teilweise kokardenartig aus mehreren kleinen Bezirken konfluiert ist (Abb. 5), liegt meist in großer Zahl der Erreger S. schenckii in Rundformen und sog. Zigarrenformen ("cigar forms") (Abb. 2,13), in der Größe übereinstimmend mit den Befunden anderer (siehe hierzu S. 17). Ebenfalls massenhaft enthält diese Nekrose polymorphkernige Leukozyten oder deren Kerntrümmer (Abb. 13). Im geringer leukozytär infiltrierten Nekroserandgebiet liegt präzipitiertes Proteinmaterial, das nach der MACSON-GOLDNER-Färbung nicht mit Fibrin identisch ist, daran anschließend folgt eine Schicht histiozytärer Epitheloidzellen, die noch von einzelnen Leukozyten durchsetzt wird. Riesenzellen mit mehreren zentral liegenden Kernen finden sich hier vereinzelt. Zur Peripherie hin schließt sich ein zunehmend faserhaltiges, von Plasmazellen und Rundzellen durchsetztes Bindegewebe an (Abb. 3). Im Entzündungsgebiet liegende muskuläre Elemente sind zugrunde gegangen (Abb.2), ebenso werden Bänder- und Sehnenanteile zerstört. Das Periost reagiert häufig entzündlich, ohne daß der Knochen wesentlich alteriert wird. Streuung der Erreger oder Metastasierung der Entzündungsprodukte sind nicht nachzuweisen. Bei den meisten Tieren tritt eine sekundäre

Amyloidose der Milz, geringer der Leber und vereinzelt der Niere auf (Abb. 6,7,8).

Die intraperitoneale Injektion von S. schenckii bewirkt eine generalisierte Erregerausbreitung in Form von abszeß-ähnlichen Absiedlungen in den inneren Organen, die massenhaft Pilze enthalten (Abb. 11), und auch als multiple kleine, einzelne Erreger enthaltende miliare Epitheloidzellgranulome vorwiegend in der Leber (Abb. 9), geringer im Herzmuskel (Abb. 10) und in der Lunge. Sehr umfangreich ist die Ausbreitung der Erreger und ihres Entzündungsproduktes im Skrotum, in den Hinterbeinen und im Schwanz (Abb. 12). Hier findet sich das voll ausgebildete, typische Granulationsgewebe mit konfluierenden, leukozytär infiltrierten Nekrosen, von Erregern übersät. Ausgedehntes histiozytär-epitheloidzelliges, peripher faserhaltiges, rundzellig-plasmazellig infiltriertes Granulationsgewebe, in dem vereinzelt Riesenzellen mit mehreren zentral liegenden Kernen sichtbar werden, umgibt die Nekroscartien. Die Amyloidose in der Milz, der Leber und den Nieren entspricht dem Bild bei den i.m.-infizierten Tieren (Abb. 6, 7,8).

Die verschieden lange Krankheitsdauer - Tötung 77 bzw. 79 Tage oder 96 Tage nach Injektion - bewirkt keine entscheidenden morphologischen Unterschiede. Auch zum Vergleich herangezogene Tiere, die 10, 23 und 44 Tage post injectionem getötet wurden, zeigen kein wesentlich anderes histologisches Bild: Nekrosen mit Pilzen und Leukozyten sowie Granulationsgewebe. Lediglich der Umfang des Granulations- und Bindegewebes sowie der Plasmazell- und Lymphozyteninfiltration ist bei den 10 Tage post injectionem getöteten Tieren geringer. Nach 44 Tagen treten außerdem leere Sarkolemmschläuche auf, zugrunde gegangenes Sarkoplasma ist also zu diesem Zeitpunkt an einigen Stellen vollständig abgebaut.

Die beiden verschiedenen Erregerstämme C 32 und C 33 rufen gleichartige entzündliche Gewebsreaktionen hervor.

Die intramuskulär mit C 33 inokulierten Mäuse entwickelten jedoch keine Amyloidose.

In den folgenden Tabellen 2 und 3 wird versucht, die besprochenen Ergebnisse zusammenfassend darzustellen.

Tabelle 2: Lokales Abzindungsprodukt im Hinterschenkel nach Intramuskulärinokulation

nr.	Abzindungs- produkt	Nekeleum- tergänge	Leuko- zyten	Hongulfer- tes Abweiß	Pilze	Epitheloidzellen/ Nistiozyten	Niesen- zellen	Lympho- zyten	Plasma- zellen	Binde- gewebe
11001	∅	+++	+++	+++	+++	+	∅	+	+	+
11002	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	++	+++	+++
11003	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++
11004	+	∅	+	+	(+)	++	(+)	+	++	+
11005	+++	∅	+++	+++	+++	+++	+	+	++	++
11006	+++	++	++	+++	++	+++	+	+	++	++
11007	+++	+	+++	+++	+++	+++	+	+	++	++
11008	++	++	+++	++	+	++	(+)	+	+	+
11009	+	∅	++	++	(+)	++	∅	+	+	+
11010	+	∅	+	+	(+)	+	∅	+	+	+
11011	+	∅	+	+	+	+	∅	+	+	+
11012	+	++	++	++	++	++	+	+	+	+
11013	+++	++	+++	+++	++	++	+	+	+	+++
11014	+++	+++	+++	++	+++	++	+	+	+	+++

Zeichenklärung:

+++ = sehr umfangreich

++ = umfangreich

+ = vorhanden

(+) = ganz vereinzelt oder fraglich

∅ = nicht nachweisbar

Tabelle 3: Auftreten von Amyloid

Milz- stamm:	Tier Nr.:	Dose m.infect.:	Appli- kation:	Gene- rali- sation:	A m y l o i d o n a c		
					Milz:	Leber:	Niere:
U 12	11001	96	i.m.	—*)	—*)	—*)	—*)
"	11002	"	"	∅	++	++	∅
"	11003	"	"	∅	++	++	—
"	11004	"	"	∅	++	—	()
"	11005	"	"	∅	++	—	+
"	11006	"	"	∅	+	∅	∅
"	11007	"	"	∅	—	—	∅
"	11008	97	"	∅	++	—	∅
"	11009	"	"	∅	—	+	()
"	11010	"	"	∅	+	∅	∅
U 13	11011	"	"	∅	∅	∅	∅
	11012	"	"	∅	(+)	∅	∅
	11013	"	"	∅	∅	∅	∅
	11014	"	"	∅	∅	∅	∅
U 12	12001	96	i.m.	—	++	++	++
"	12002	"	"	—	+	—	—
"	12003	97	"	—	++	—	—
"	12004	"	"	—	+	+	∅
U 13	12005	97	"	—	+	+	+

Zeichenerklärung:

- ++ = sehr umfangreich
 + = vorhanden
 (+) = angedeutet
 ∅ = nicht nachweisbar
 —*) = nicht untersucht

IV. DISKUSSION

Die Sporotrichose kann nicht nur wegen ihrer Verlaufsformen, sondern auch aufgrund der morphologischen Variationsbreite des Erregers zu den Systemmykosen gerechnet werden. S. schenckii findet sich in der freien Natur oder bei 26 ° C und darunter in der sog. Myzelphase mit Konidienbildung, wie es einem echten Schimmelpilz entspricht. Bei 37 ° C - ob in vitro oder in einem Wirt mit entsprechender Körpertemperatur - verändert sich dieser Fadenpilz zu einem sich allein durch Sprossung vermehrenden Pilz.

Dieses Phänomen wird als Dimorphismus bezeichnet (4,26,29). In dem umfangreichen entzündlichen Granulationsgewebe, das hier bei der Maus erzeugt wurde, findet sich ein polymorphes Spektrum der Gewebsformen, das für S. schenckii bezeichnend ist. Die spezifische Organarchitektur, deren histologischer Aufbau und die Art der zellulären Entzündungsreaktion sowie humoraler Abwehrmechanismen des Wirtsorganismus beeinflussen die Erregergestaltung (3,4,20,26,41). Zigarrenförmige Gebilde von 3 - 8 μ mal 1 - 3,5 μ , sog. cigar forms (Abb. 13), sind relativ charakteristisch für die Sporotrichose und liegen häufig in den zentralen Nekrosen. Weitere Sprosszellformen sind Rundformen und ovoide Gebilde (Abb. 13). Ihr Durchmesser schwankt zwischen 1,5 μ und 4,5 μ . Sie stellen sich im Schnitt kreisrund dar. Binziehungen und Eindellungen sind Fixierungsbedingte Artefakte, wie auch eine hier und da vorgetäuschte Kapsel (29). Außer diesen beiden Grundformen tritt in einigen Fällen der sog. Asteroidkörper als besonderes Phänomen auf, ließ sich aber in den hier durchgeführten Experimenten nicht nachweisen (20,39,41,48). Die Bezeichnung charakterisiert das sternförmige Körperchen, das aus einer zentral gelegenen doppelkonturierten, dickwandigen runden Spore besteht, ähnlich der Rundform in etwas größerer Ausdehnung (5 - 10 μ). Diese Zentralspore wird zirkulär von einem Strahlenkranz radiär angeordneter, 2 - 8 μ langer eosinophiler Stäbchen um-

geben. Der Gesamtdurchmesser dieses Gebildes liegt zwischen 7 und 25 μ . Das Auffinden der Sternkörperchen im Gewebe macht die Diagnose dieser Pilzerkrankung sehr wahrscheinlich. Eine unbedingte Spezifität kommt ihnen aber nicht zu, da andere Mykosen prinzipiell ähnliche Gebilde hervorbringen können. Über das Zustandekommen der "asteroid bodies" werden verschiedene Theorien diskutiert (39,41,47). Ihr Auftreten soll eine bestimmte Allergielage charakterisieren (20,39,49). Bei nordamerikanischen und europäischen Sporothrixstämmen kommen sie kaum vor, häufiger dagegen bei afrikanischen Stämmen (47,48). Echte Pilzhypphen erscheinen im Gewebe beim Menschen oder Versuchstier praktisch nicht; hyphenähnliche Kümmerformen können in sehr ausgedehnten Nekrosezonen einmal auftreten (4,16,45,52,63). Das Vorkommen von Blähformen und Sprossungen läßt Rückschlüsse auf die Milieubedingungen für die Pilze im Wirtsorganismus, also auf die Güte des belobten "Nährbodens" zu. Blähformen, also übergroße Rundformen (bis 7 μ Durchmesser), werden als Degenerationsformen angesehen, weisen damit auf ein für den Erreger ungünstiges Milieu hin (3,452). Dagegen ist der in hohem Maße energieverbrauchende Prozeß der Sprossung ein Beweis für sehr gute Milieubedingungen im Wirtsgewebe. Pilze sind in der Gewebephase anspruchsvoller in Bezug auf ihren Nährstoff- und Vitaminbedarf. In diesem Zusammenhang ist hervorzuheben, daß pathogene Stämme der Gattung Sporotrichum im Gegensatz zu apathogenen Vitamin-B₁-defizient sind (45,65,66,67). Nach Beobachtungen aus Endemiegebieten gibt es unter den pathogenen Sporothrixstämmen Virulenzunterschiede. In wieweit Unterschiede in der Amyloidbildung, wie sie bei den beiden virulenten Stämmen nach i.m.-Verabreichung festgestellt werden konnten, als zusätzliches Virulenzmerkmal für L. schenckii infrage kommen, müssen umfangreiche vergleichende Untersuchungen mit mehreren Kreatin- und Kreatinin-assimilierenden und Vitamin-B₁-defizienten Isolaten zeigen. In diesem Zusammenhang wäre die vergleichende Berück-

ichtigung der quantitativen Kreatin- und Kreatinin-Accumulation von Interesse, so wie es bei Cryptococcus neoformans von BENNETT neuerdings als Virulenzkriterium herausgestellt wurde (9).

In den hier geschilderten Tierversuchen wurden zwei verschiedene Applikationsformen der Pilzaufschwemmungen gewählt, die intramuskuläre (49,64,67) und die intraperitoneale Injektion (4,6,45 u.a.). Die sich bei den Versuchstieren daraufhin entwickelnden Krankheitserscheinungen zeigen deutliche Unterschiede. Nach der Injektion in die Muskulatur des Hinterschenkels entwickelt sich ein umfangreiches tumorähnliches Granulationsgewebe, das den Organismus von den in einer zentralen Nekrosezone massenhaft liegenden Pilzen abschirmt und eine Generalisierung der Erkrankung verhindert (53,64,67). Die Zellstimulierung von Milz (55) und Leber sowie das Auftreten einer allgemeinen Amyloidose beweisen jedoch, daß die Auseinandersetzung mit den Krankheitserregern doch kein lokales und lokalisiertes Problem ist.

Die intraperitoneale Injektion gleicher Keimmengen der pathogenen Stämme von S. schenckii bewirkt eine generalisierte Ausbreitung des Erregers und der dadurch hervorgerufenen Entzündungsreaktionen über den gesamten Organismus der Versuchstiere (4,6,23,25,43,45,50,53,60,62,63). Da die Generalisation bei diesen Tieren offensichtlich ist, erscheint das Auftreten der Amyloidose hierbei weniger bemerkenswert. Das Ergebnis der Erregerstreuung manifestiert sich in zwei Erscheinungsformen, erstens in abszeßähnlichen Absiedlungen mit zentralen Nekrosen und größeren Pilzmengen und zweitens in kleineren rein epitheloidzelligen Granulomen, in deren Zentrum nur hier und da vereinzelte Pilze zu finden sind. Die Unterschiede in der Ausprägung des Entzündungsproduktes werden bestimmt durch den Zeitfaktor einerseits - also der Dauer des Kontaktes zwischen Erreger und Wirtsgewebe an dieser Stelle - und von der Zahl der virulenten Erreger, die an den Absiedlungsort gelangen, und den dort vorgefundenen Be-

dingungen andererseits. Die kleinen Epitheloidzellgranulome treten vorwiegend in der Leber an den Sinusoiden auf und bieten ein miliaries Verteilungsraster. Sie entwickeln sich aus kleinen leukozytär infiltrierten Lebernekrosen und stellen Proliferate von RES-Zellen dar (4).

Bin über die visceralen Absiedlungen hinaus eindrucksvolles Bild zeigt sich an Schwanz und Extremitäten der intraperitoneal infizierten Tiere (6,43,62). Hier entwickelt sich ein sehr ausgedehntes Granulationsgewebe mit konfluierenden Nekrosezonen, die Pilze in Massen enthalten. In den elephantiastisch angeschwollenen Beinen und dem perlschnurartig verdichteten Schwanz finden sich myositische, periostitische und osteomyelitische, arthritische und tendovaginitische sowie perineuritische und angilitische Veränderungen. Der schwerpunktartige Befall der genannten Körperpartien wirft erstens die Frage auf, wie die Erreger dorthin gelangt sind, und zweitens, ob eine Affinität des Erregers zu diesen mesenchymalen Geweben besteht. Eine retrograde Ausbreitung über die Lymphwege in diesem Ausmaß erscheint unwahrscheinlich auch unter der Annahme eines primären Lymphabflußhindernisses angesichts der Zeichen so umfangreicher hämatogener Streuung. Nach i.v.-Injektion von S. schenckii beispielsweise kommt es bevorzugt zu Muskelabsiedlungen in der hinteren Extremität der Versuchstiere (45). Zur Frage der Gewebsaffinität kann man einige humanpathologische Erscheinungsformen der Sporotrichose zum Vergleich heranziehen (3,41,58). Pathogenetisch steht bei der Sporotrichose des Menschen die Verletzungsmykose ganz im Vordergrund; daher ist die dermale Form mit lokalisierter, auf eine Extremität beschränkter Lymphangitis am weitaus häufigsten. Dagegen werden die disseminierten, meist nicht ulzerierenden subkutanen sporotrichotischen Gummen - ebenfalls unter die kutane Sporotrichose geordnet - als Ergebnis einer hämatogenen Streuung gedeutet (41). Unter den extrakutanen Formen der Sporotrichose ist der Befall des Skelett- und Muskelsystems von größter Bedeutung (39,40,41). Auch hierbei liegt ein

hämato gener Entstehungsmechanismus vor. Die beschriebenen Veränderungen sind Indurationsbezirke, solitäre Granulome oder gummenähnliche Destruktionsherde. Somit läßt sich für die Sporotrichose des Menschen auch bei hämatogener Ausbreitung der Erkrankung eine deutliche Bevorzugung von Subkutis und Muskel-Skelett-System erkennen.

Obwohl die Muskulatur alle Voraussetzungen eines Nährsubstrates für S. schenckii einschließlich des für ihn spezifisch verwertbaren Kreatin und Kreatinin mit sich bringt, ausgedrückt durch die temporär begrenzte Vermehrung des Erregers im infizierten Muskelgewebe, sind der Krankheitsausbreitung durch den Muskel Grenzen gesetzt. Die konkurrierenden Vorgänge zwischen Erregerexpansion und Abgrenzung am Injektionsort im Wirtsorganismus werden zu Gunsten des Wirtes entschieden. Bei dieser Entwicklung kommt eine tragende Rolle wahrscheinlich immunologischen Reaktionen zu.

Im Folgenden wird zum Immunproblem der Sporotrichose aus morphologischer Sicht Stellung genommen.

Der häufigste und am meisten typische Ablauf der menschlichen Sporotrichoseinfektion ist das Erscheinen der Primärläsion infolge Verletzung der Haut und Eindringen der Pilze durch diese Eintrittspforte. Nach Tagen bis Wochen erscheint dann die Sekundärläsion (38) mit Lymphangitis, wobei die Lymphbahn als derber Strang tastbar wird (39,41). Eine derartige Lymphgefäßbeteiligung tritt auch bei den intraperitoneal infizierten Versuchstieren an Schwanz und Extremitäten auf. Es kommt zur Ausbreitung des Entzündungsprozesses - von einem hämatogenen Streuherd aus - entlang der Lymphgefäße und zum Bilde der Lymphabflußstauung mit ausgeprägtem Pfotenödem und Anschwellung der gesamten befallenen Extremität, außerdem zu einer perlschnurartigen Verdickung des Schwanzes.

In Abhängigkeit von der Applikationsform, einerseits der intramuskulären und andererseits der intraperitonealen Injektion, werden grundlegende Unterschiede in der Art

der experimentell erzeugten Sporotrichose bei der Haut deutlich. Aus der Gesamtbeeinträchtigung des tierischen Organismus folgt daher, daß die Malignität der Erkrankungsformen verschieden ist. Nach Intraperitonealinjektion ist der Krankheitswert durch die Generalisation der mikrobiellen Noxe entscheidend schwerwiegender als bei der örtlich in Grenzen gehaltenen Entzündung nach intramuskulärer Injektion. Diese bewirkt eine einschneidende *functio laesa* der betroffenen Extremität; der lokale Prozeß steht phänomenologisch ganz im Vordergrund. Dagegen wird nach Intraperitonealinjektion das Gleichgewicht zwischen schädigender Noxe und organischer Reaktion zugunsten der Schädigung verschoben; die Summe der Abwehrmaßnahmen kann die Erregerausbreitung nicht in Schranken halten. Da in der Keimzahl des Inokulums kein Unterschied besteht, müssen Injektionsort und weiteres Verhalten des Organismus die verschiedenartige Erregerausbreitung beeinflussen. Das Peritoneum stellt eine große resorptions- und phagozytosebereite Oberfläche dar (46,68); beim Menschen entspricht sie in der Größenordnung der Gesamtkörperoberfläche. Von hier aus kann der Organismus so schnell von einem schädlichen Agens, hier den pathogenen Pilzen, überschwemmt werden, daß wesentliche Abwehrmechanismen des befallenen Organismus nicht ausreichend wirksam werden können. Überall im Körper verteilte Pilze können zwar zu einem Teil beseitigt werden; es bleiben jedoch genügend widerstandsfähige Erreger übrig, die an verschiedenen Orten anheften und sich hier vermehren können, so daß sie vom Wirtsorganismus nicht entscheidend zurückgedrängt oder vollständig beseitigt werden können. In Gegenüberstellung dazu ist nach Injektion in den Muskel, der eine straffer verwobene Textur besitzt, die Kontaktfläche kleiner. Außerdem werden stärkere akute Entzündungserscheinungen eher wirksam, da sich die mechanische Gewebsalteration als Entzündungsreiz stärker bemerkbar macht. Zunächst wird eine Arteriolenkontraktion den hämatogenen Weitertransport des Injektionsgutes verhindern. In der folgenden Phase einer gesteigerten Permeabilität der Endstrombahn

kommt es zu zusätzlicher Exsudation in das Infektionsgebiet und Einwanderung von Entzündungszellen. Damit sind die Ausgangsbedingungen für eine Lokalisierbarkeit günstiger als bei der Intraperitonealinjektion; denn der Organismus hat zeitlich Gelegenheit dazu, immunologische Abwehrreaktionen einzusetzen und ein Granulationsgewebe als Grenzbarriere aufzubauen. Es kommt also nicht zu einer unbeherrschbaren Keimüberflutung des Organismus.

Nach Pilzinokulation in die Skelettmuskulatur entwickelt sich lokal ein Tumor im weitesten Sinne des Wortes. Analog dazu bringt C. neoformans ein ähnliches Phänomen hervor (64). Bei der Bezeichnung dieses Pilzes wird der Neubildungsbegriff durch das Attribut neoformans hervorgehoben. Es handelt sich jedoch bei den durch die beiden Pilzarten erzeugten "Tumoren" um keine echten Neoplasien. Nach i.m.-Injektion von S. schenckii entwickeln sich umfangreiche entzündliche Pseudotumoren. Diese stellen ein organismisch vorgesehenes und gesteuertes Reaktionsprodukt dar, das der Erregerbeseitigung und Reparation dient, das mit einer Substanzvermehrung mesenchymalen Gewebes einhergeht, ohne daß autonomisierte neoplastisch wuchernde Zellverbände auftreten. Eine neoplastische Entartung des chronischen Entzündungsproduktes - dies konnte in dem von uns zu übersehenden Zeitraum nicht beobachtet werden - ist im seltenen Einzelfall zwar denkbar, eine ätiologisch einspurige Neoplasie liegt, wie zu erwarten, nicht vor. Der phänomenologische Tumoraspekt ist darin begründet, daß die Granulationsgewebsbildung, also die langzeitige gewebliche Auseinandersetzung mit der chronisch wirksamen schädlichen Noxe sowie die Reparationsvorgänge die Zerstörung und Beseitigung präexistenten Gewebes überwiegt, da die Beseitigung der ausgedehnten Nekrosen nur langsam durch zelluläre "Verdauung" und häufig nicht durch Entleerung eines echten Abszesses vonstatten geht. Das Tumorphänomen spricht gegen ein ausgewogenes Verhältnis von Destruktion und Reparation; außerdem bietet die Granulationsgewebsinfiltration z.B. der nicht alteriert erscheinenden Muskulatur entlang dem Perimysium den Eindruck einer aggressiven Aus-

breitung des geweblichen chronischen Entzündungssubstrates. Allerdings liegen keine Beobachtungen vor, daß diese Granulationsgewebswucherung nach Beseitigung der mikrobiellen Noxe weiterschleichend fortschreitet. Nach Inokulation auch größter Keimmengen (10^8 Konidien) in den Muskel kommt es beispielsweise zur völligen Ausheilung (67), wenn auch als Defektheilung. Auch dies ist ein entscheidendes Argument gegen das Vorliegen einer echten Neoplasie.

Alle Mäuse, denen S. schenckii verabreicht wurde, mit Ausnahme der mit dem Stamm C 33 intramuskulär infizierten Tiere, entwickelten eine Amyloidose (s.S.18). Die teilweise sehr umfangreichen Amyloidablagerungen fanden sich am meisten ausgeprägt in der Milz, an zweiter Stelle in der Leber; die Nieren waren nicht in allen Fällen betroffen und boten oft nur diskrete Veränderungen (Abb. 6,7,8). Verteilungsmuster und Lokalisation in den Organen entsprechen der sekundären Amyloidose des Menschen. In der Milz lagert sich das Amyloid anfangs konzentrisch perifollikulär ab und breitet sich ganz überwiegend zentrifugal in der roten Pulpa aus. Bei vielen Tieren ist die gesamte rote Pulpa voller Amyloid, wobei zum Teil nur noch einzelne alterierte Zellen darin auszumachen sind. In der Leber liegt die kongorotpositive Substanz an den Sinusoidalwänden, am umfangreichsten um das Periportalfeld, zur Zentralvene hin abnehmend und die Intermediärzone nicht überschreitend. Die Nieren zeigen Verplumpungen der Glomerulumschlingen durch abgelagertes Amyloid. Gelegentlich ist das gesamte Glomerulum obliteriert. Die stärker amyloidotischen Nieren weisen multiple Eiweißzylinder auf, meist in den distalen Tubulusabschnitten, Die vorgeschalteten Tubulusteile sind zystisch nephrohydrotisch erweitert. Das Tubulusepithel wird in diesen Arealen hochgradig abgeflacht (56,70). Die Amyloidose kann man in Analogie zu der Erkrankung beim Menschen als sekundär bezeichnen, da es sich hierbei offensichtlich auch um eine Folgekrankheit handelt. Wenn sich die Vorstellungen über Ätio- und Pathogenese des Amyloids aufgrund neuerer Erkenntnisse auch gewandelt haben, steht der Zusammenhang mit der

langzeitigen entzündlichen Auseinandersetzung des Organismus mit S. schenckii außer Zweifel. Ihr Auftreten zeigt andererseits, daß trotz lokaler Eindämmung der intramuskulär verabreichten Erregermassen durch das Granulationsgewebe eine ständige Rückwirkung auf den Gesamtorganismus stattfindet. Die Amyloidose kann zwar nicht unbedingt als spezifisch immunologische Reaktion gedeutet werden (11,17), gibt aber einen Hinweis auf den Ablauf immunologischer Vorgänge.

Das Entzündungsprodukt der hier experimentell erzeugten chronischen Mykose kann nicht als spezifisch bezeichnet werden (7). Einige Charakteristika des histologischen Bildes können die Diagnose der Erkrankung nicht sichern, aber doch einige wesentliche ätiologische Hinweise geben. Einschränkung muß darauf hingewiesen werden, daß das Auffinden der Pilze bei vielen Erkrankungen des Menschen meist ungleich schwieriger als im Tierexperiment ist, somit häufig dieser wegweisende diagnostische Fingerzeig fehlen kann (59). Wenn die Pilzdarstellung durch GRAM-, PAS-, GROCOTT-Färbung oder mittels der Fluoreszenz-Antikörpertechnik (5,26,27) gelingt, wird die Erkennung einer Mykose ermöglicht, auch läßt sich mit einiger Wahrscheinlichkeit bei genügender Erregerzahl eine Sporotrichose annehmen. Ein zusätzlicher Hinweis ist der Aufbau des typischen Granuloms (3,7,19,39,41,42,44,45,52). Die zentrale Nekrose, die günstigenfalls massenhaft Pilze enthält, wird durch den hohen Gehalt an polymorphkernigen Leukozyten, einem geringer leukozytär infiltrierten Randgebiet aus präzipitiertem Proteinmaterial suspekt und läßt sich meist von anderen spezifischen Granulationsgeweben abgrenzen. Wenn allerdings in älteren Granulomen Pilze und Nekrosezone fehlen, ist die Diagnose aus dem morphologischen Bild nicht mit hinreichender Sicherheit zu stellen.

Aus allgemein-pathologischer Sicht lassen sich folgende Themen erörtern: die Begriffsbestimmung der zentralen Nekrose, das Verhalten der Muskulatur nach Erregerinjektion und die Problematik der Amyloidose; zuletzt wird auf immun-

pathologische Aspekte aus morphologischer Sicht eingegangen.

Der Abszeß ist allgemeinpathologisch definiert als lokal begrenzte eitrige Entzündung mit dem Charakteristikum der einschmelzenden Verflüssigung der befallenen nekrotischen Gewebepartien. Ein Granulationsgewebsring, die Abszeßmembran, stellt sich als abgrenzende Barriere der weiteren Ausbreitung entgegen. Wenn das sporotrichotische Entzündungsprodukt auch in manchen Erscheinungsformen dieser Definition genügt, erlaubt doch der Vergleich mit dem klassischen, durch Staphylokokken bedingten Abszeß eine Diskussion detaillierter Unterschiedsnuancen. Ein akuter Ablauf der Entzündung mit foudroyanten lokalen Symptomen, frühzeitig einsetzender Einschmelzung, Abszeßdrainage und Ausheilung durch Reparationsvorgänge können als dessen typischer Verlauf angesehen werden. Der chronisch protrahierte Entzündungsablauf nach Inokulation einer Suspension von S. schenckii beispielsweise in die Muskulatur stellt sich ganz anders dar, auch wenn das Auftreten von Eitermaterial und in einigen Fällen Spontandrainage einer leukozytär infiltrierten Nekrosehöhle Analogvorgänge darstellen. Häufig erinnert weißlich-graues bröckeliges zentrales Nekrosematerial mehr an die tuberkulöse käsige Nekrose oder an Gummata - besonders bei kutanen Sporotrichoseformen des Menschen findet der Begriff Gumma Anwendung. Überlegungen zum Pathomechanismus der Nekroseentstehung können Besonderheiten der Entzündungsvorgänge bei der Sporotrichose herausstellen. Der durch Staphylokokken bedingte Abszeß wird wesentlich durch Auswirkungen der Erregertoxine bestimmt. Die Gewebsnekrose ist einerseits eine direkte Toxinwirkung, andererseits Folge einer örtlichen Lähmung der terminalen Gefäßstrombahn mit konsekutiver Stase und Gewebsernährungsstörung. Die Nekroseverflüssigung ist ein proteolytisch fermentativer Prozeß, der z.T. durch Erreger-Toxinanteile und hauptsächlich von den massenhaft eingewanderten Granulozyten bewerkstelligt wird. In dem charakteristischerweise akut ablaufenden Abszedierungsprozeß spielen immunbiologische

Vorgänge keine entscheidende Rolle, dagegen stehen für die chronisch verlaufenden Entzündungen, so bei den spezifischen Infektionskrankheiten, aber auch bei der Sporotrichose immunologische Vorgänge stärker im Vordergrund. Hierbei wird die Nekroseentstehung als allergisches Substrat angesehen (7). Die Randzone des Nekrosegebietes besteht aus koaguliertem Proteinmaterial im Sinne einer Koagulationsnekrose, ein kolliquativer Prozeß findet sich bei sehr massiver Leukozytenansammlung im Nekrosezentrum. Der direkte Einfluß der Erreger und immunologische Vorgänge haben offenbar eher eine Tendenz zur Koagulationsnekrose, während die Kolliquation wahrscheinlich ausschließlich eine proteolytische Leukozytenwirkung darstellt. Eine komplette verflüssigende Einschmelzung und Spontandrainage der Nekrose ist nicht der Regelfall. Das Granulationsgewebe mit seinen angrenzenden, resorptiven und reparativen Aufgaben führt durch überschießende Proliferationstendenz zu einem tumorähnlichen Gewebemassenzuwachs. Das Äquivalent zur klassischen Abszeßmembran ist daher so kräftig entwickelt, daß ein Durchbruch des Nekrosematerials nach außen, somit die heilungsbegünstigende Spontandrainage erschwert ist. Die Abkapselung setzt der weiteren Ausbreitung, aber auch dem Einwirken von Abwehrstoffen des Wirtsorganismus ein Hindernis entgegen, was die Erregervermehrung - ersichtlich an Sprossungsvorgängen - untermauert. Aus den diskutierten Aspekten wird in der vorliegenden Studie die Bezeichnung Abszeß für die Nekrosezone des sporotrichotischen Granulationsgewebes mit Zurückhaltung angewendet.

Das Problem der Entzündung parenchymatöser Organe wird bei der Betrachtung des Muskelverhaltens nach Injektion aufgeworfen. Der eigentliche Träger der komplexen Vorgänge der Entzündung, an der sich der gesamte Organismus beteiligt, ist das Gefäßbindegewebe. Eine aktive Beteiligung der Muskelfasern an dem Entzündungsvorgang ist also nicht zu erwarten. Degeneration, Untergang und Abbau ist das Schicksal der Muskelfaser bei ausreichend starker ent-

zündlicher Woxe (Abb. 2). Lediglich beschränkte Regenerationsversuche können das sonst monotone Verhaltensmuster in entzündlich alterierten Parenchym etwas modifizieren. In der Muskulatur scheint eine wichtige Barriere für den Pilz der Sarkolemmschlauch zu sein, der seinen Inhalt, das Sarkoplasma, auch wenn er bereits unter Verlust einzelner lichtmikroskopischer Unterstrukturen zugrunde gegangen ist, vor dem Abbau lange Zeit bewahrt. Nach Zerstörung des Sarkolemmschlauches allerdings dringen die Pilze in das Sarkoplasma ein und bauen es ab. Mitten in den Muskelnekrosen fallen oft wabige Strukturen auf. Es scheint sich dabei um leere Sarkolemmschläuche zu handeln, die nach Beseitigung des Sarkoplasma noch stehen geblieben sind (64). Wenn die Muskelanteile nicht immer innerhalb der Nekrosezone liegen sondern am Granulomrand, wird das externe und interne Perimysium als Leitschiene für das Granulationsgewebe benutzt und das Muskelgewebe von außen infiltriert (Abb. 4). Der injizierte Pilz bewirkt lokal eine nekrotisierende Myositis, im anderen Fall handelt es sich um eine Nitreaktion des Muskelbindegewebes etwas ferner von der stärksten Schädigung durch den Erreger.

Bei der typischen oder sekundären Amyloidose des Menschen wurden die lichtmikroskopisch homogen erscheinenden kongo-rot-positiven Proteinablagerungen als Präzipitationshyalin interpretiert unter der Deutung, es handle sich um Komplexe antigener Stoffe und humoraler Antikörper, wobei dieses Präzipitat in bestimmten Prädispositionsorganen in zwei Grundformen nach einem regelhaften Verteilungsmuster auftritt. Der eine Typ befällt die Milzfollikel, der andere die rote Pulpa (70). Diese eingängliche Hypothese der Amyloidgenese ist durch neuere Untersuchungen, insbesondere durch elektronenoptische Befunde, fraglich geworden und muß zumindest modifiziert werden. Nach TRILUM (69) wird das Amyloid von sog. PAS-Zellen des retikulo-endothelialen Systemes (RES) produziert und lokal abgelagert. Auch ZUCKER-FRANKLIN (73) zeigt an immunofluoreszenz- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen, daß fibrilläres

Amyloid in mesenchymalen Zellen, besonders in Plasmazellen, Monozytoiden Zellen und Retikulumzellen, gebildet wird. Das genauere Studium der Beziehung der Amyloidsubstanz zu den Organellen der Plasmazelle, gibt zu der Hypothese Anlaß, daß im endoplasmatischen Retikulum synthetisiertes Protein als Amyloidvorläufer nach Passage der GOLGI-Zone als fibrillär angeordnetes Polymerisat erscheint. Bei genauerer Analyse von Amyloidablagerungen beim Menschen lassen sich zwei spezifische Komponenten dieser Substanz darstellen: ein quergestreiftes fibrilläres Protein und die sog. P-Komponente, ein pentagonal strukturiertes Protein, das den immunogenen Anteil darstellt und mit einem α -Globulin des menschlichen Plasma identisch sein soll (13). Als elektronenmikroskopisch gesichert können folgende Fakten gelten (8,14,17,61,73):

- 1.) das Amyloid entsteht intrazellulär in den Zellen des retikulo-endothelialen Systems;
- 2.) es wird in deren direkter Nachbarschaft extrazellulär als unlösliches Präzipitat abgelagert;
- 3.) es zeigt eine geordnete fibrilläre Struktur.

Diese Befunde sprechen gegen die These einer Präzipitation eines humoralen präamyloiden Stoffes, dem morphischen Substrat einer Antigen-Antikörper-Reaktion, infolge gestörter Bukoloidalität des Blutplasmas (10). KENNEDY (28) diskutiert ein zirkulierendes Glykoprotein als mögliches Immunresultat, das sich nach Zusatz einer Polysaccharidfraktion aus den Endothelzellen bei Kapillarpassage als unlösliches Präzipitat in deren direkter Nachbarschaft niederschlägt. TEILUM (69) sieht in einer Ausreifungsstörung plasmazellulärer RES-Zellen nach Dauerstimulus durch Hyperimmunisation die fundamentale Störung bei der Amyloidose. Die pathogenetischen Beziehungen zwischen Phagozytoseaktivität des retikulo-endothelialen Systems und experimenteller Amyloidose werden von ZSCHIESCHE et al. herausgearbeitet, wobei die Amyloidsuszeptibilität mit einer abfallenden Phagozytoseleistung parallel geht (72). BRUNS (11) charak-

terisiert die Amyloidose ebenfalls als primär dystrophische Zellerkrankung des RMS. Aufgrund von Beobachtungen an keimfrei gehaltenen Mäusestämmen nimmt ANDERSON (2) einen Defekt der Immunglobulinproduktion als Voraussetzung für die Amyloidoseentwicklung an. CLERICI et al. (15) meinen, daß die caseininduzierte Mäuseamyloidose nicht auf klassischen immunologischen Grundlagen beruhe. Trotz Immuntoleranz gegen Casein, bekommen Mäuse nach Caseininjektionen wie die Kontrolltiere Amyloidosen. Ein Autoimmunprozeß sei damit allerdings nicht ausgeschlossen. Dagegen diskutieren LATIMER et al. (17) aufgrund eigener Versuche mit immuntoleranten Mäusen gerade den spezifischen Immuncharakter der experimentellen Amyloidose. Nach Erzeugung einer Toleranz gegen eine Mischung von Casein und Freund'schem Adjuvans findet er eine geringere Amyloidosehäufigkeit nach späteren Injektionsserien dieser Mixtur als bei nicht toleranten Vergleichstieren. CAESAR (12) ist ebenfalls der Auffassung, daß immunbiologische Vorgänge in der Pathogenese der sekundären Amyloidose des Menschen sowie bei der experimentellen Mäuseamyloidose eine Rolle spielen. In dieser Richtung deutet er die enge Beziehung der Amyloidsubstanz zu Plasmazellen und anderen Zellen hochentwickelter Ergastoplasmastrukturen. Die Korrelierbarkeit von Umfang und Eintritt der Amyloidablagerungen und antigener Wirksamkeit verschiedener Proteine in vergleichenden Studien ihrer amyloidogenen Eigenschaften unterstreicht ebenfalls die Beziehung der experimentellen Amyloidose zu Immunvorgängen (24). Bemerkenswert ist auch der Nachweis von Komplement in den Amyloidablagerungen (32,35,71). SCHNEIDER (61) führt in seiner umfangreichen Studie über die Pathogenese der Amyloidose - basierend auf dem Nachweis von Bluteiweißveränderungen und Isoantikörpern, auf immunoelektrophoretischen Untersuchungen und Fluoreszenzmarkierung von Antikörpern und Komplement sowie morphologischen und biochemischen Fakten - mehrere überzeugende Argumente für das Vorliegen eines Hyperimmunisierungsprozesses für die Entstehung der experimentellen Amyloidose auf und stützt damit die Hypothese

einer Antigen-Antikörperpräzipitation der Amyloidsubstanz als Immunreaktionsresultat.

Als Vergleichstier für eine reproduzierbare sekundäre Modellamyloidose eignet sich die Maus, die innerhalb relativ kurzer Zeit nach Caseingaben, Injektionen von Freund'schem Adjuvans (53) - ROTHBARD (57) ersetzte abgetötete Mykobakterien auch durch andere Bakterien - Einbringen von Organteilen oder Fremdzellen in den Organismus eine Amyloidose beschriebenen Musters entwickelt (17,18,24,31,34,72). Die Möglichkeit, diese Erkrankung auch durch Inokulation parasitärer Krankheitserreger (23) oder Setzen von Gewebsektosen (30) zu erzeugen, ist hier von besonderem Interesse, da in vorliegenden Experiment mikrobielle Krankheitserreger verwendet wurden, die typischerweise ausgedehnte Gewebsektosen hervorrufen. KOZLOWSKI (30) stellt in seiner Studie Unterschiede in dem Amyloidablagerungstyp der Leber nach Caseininjektion und nach Gabe gewebsnekrotisierender Stoffe heraus. Dabei entsprechen die amyloidotischen Leberveränderungen nach Gewebsektose den hier erzeugten Amyloidablagerungen.

Wie bei allen mikrobiell verursachten chronischen Erkrankungen spielen immunbiologische Vorgänge für den Ablauf der Sporotrichose eine entscheidend wichtige Rolle (51,53,54,62). Einige Wesensmerkmale der chronischen Entzündung sind eng mit Immunvorgängen gekoppelt, dies gilt ganz besonders für die spezifischen Entzündungen (36). Die Bedeutung der immunologischen Umstimmung bei der Sporotrichose sollen folgende Tatsachen unterstreichen: die Entwicklung eines histiozytären epitheloidzelligen Granulationsgewebes mit peripherer Plasmazell- und Rundzellinfiltration - es ergeben sich hier Parallelen zu Tuberkulose und Lues -, die Entstehung einer allgemeinen Amyloidose und das Auftreten der sog. "asteroid bodies" (20,39,49). Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß zwar die genaue Pathogenese der Amyloidose noch nicht geklärt ist, ein Zusammenhang der sekundären Amyloidose mit immunbiologischen Vorgängen

Jedoch außer Zweifel steht, auch wenn diese Zusammenhänge komplizierter zu sein scheinen, als bis vor einiger Zeit angenommen. HASENCLEVER (22) versuchte eine Immunisierung der Mäuse durch intraabdominelle Injektion lebender und abgetöteter Zellen von S. schenckii, erreichte aber nur einen geringen Immunisierungseffekt, den relativ besten Schutz mit formalinabgetöteten Erregern. SETHI (63) versuchte eine subkutane, NEGRONI (49) eine intramuskuläre Immunisierung, jedoch bei zu kurzer Beobachtungszeit. Im Serum sporotrichosekranker Menschen lassen sich Antikörper mittels Komplementbindungsreaktion, außerdem durch Agglutination und Präzipitation demonstrieren (26,51). Auch einige morphologische Fakten geben Hinweise auf immunbiologische Vorgänge; allerdings sind von einem prinzipiell in mäßiger Breite festgelegten Reaktionsspektrum des Organismus keine streng spezifischen Reaktionsmuster für die Immunmorphologie der Sporotrichose zu erwarten (35,36). Ganz allgemein bewirkt der Antigenreiz eine Aktivierung und Hyperplasie des RES, als eines ubiquitären phagozytierenden Systemes. Aus der ruhenden Bindegewebszelle können sich Histiozyt, Epitheloidzelle, Makrophage oder mehrkernige Riesenzelle entwickeln. Durch Immunphagozytose (36,72) wird das Antigen in einem Makrophagen aufgenommen, bis zur determinanten Gruppe abgebaut und an die Zell-RNS gekoppelt. Die Weitergabe dieses Informationsmaterials an die immunkompetenten Zellen des lymphatischen Systemes provoziert ihre Umwandlung in Immunzellen. Der Prozeß der Immunzellbildung hat bei langsamer Antigenresorption Vorrang vor der Antikörpersynthese (35,36). Da die Antigenresorption durch die Lipoidfraktion verlangsamt werden soll (1), liegt wahrscheinlich der Schwerpunkt bei der Sporotrichose auf der Immunzellbildung und deren Wirkung am Reaktionsort (21). Ausgedehnte Infiltrate von Plasmazellen und Lymphozyten in Granulationsgewebeareal stellen die Bestätigung aus dem morphologischen Bild dar. Intrazellulär gelegene Pilzzellen (Abb. 13) (1,3,41,61) sind Ausdruck der Immunphagozytose, damit ein Teil morphologisch sichtbarer Immunvorgänge. Substrat der zellu-

lären Auseinandersetzung mit den antigen wirkenden Erregern oder Substanzen derselben ist die Entwicklung des typischen Granulationsgewebes, das hier zum Teil in tumorähnlichem Ausmaß wuchert. Die ausgedehnten Nekrosen sprechen für allergische Reaktionen (7). Zellinfiltrate in den Portalfeldern der Leber und in der Milz sowie vereinzelt um Nierengefäße sind Zeichen der Umstimmung des Histion. Es handelt sich dabei um eine zelluläre Proliferationsreaktion, sog. "perivascular island reaction", also um neugebildete Ansammlungen mononucleärer Zellen um kleine vorwiegend venöse Gefäße. Das Zellspektrum umfaßt Lymphozyten, Monozyten, Histiozyten und aktive Fibrozyten (36).

Im Gegensatz zu der in eine Generalisation einmündenden intraperitonealen Keiminokulation führt die intramuskuläre Injektion selbst größter Keimmengen nicht einmal zur subkutan-lymphangitischen Ausbreitung, für die bei der Sporotrichose des Menschen minimale Keimzahlen ausreichen, sondern nur zu einem streng lokalisierten Entzündungsprodukt im infizierten Extremitätenteil. Dieser von dem intraperitonealen Infektionsmodus grundlegend differente Verlauf läßt sich nicht in vollem Umfang durch eine abgrenzende Granulationsgewebsproliferation, die sich prinzipiell gleichartig in anderen Organen etablieren kann, erklären. Vielmehr sind für die Lokalisation entscheidende immunologische Vorgänge, für die es auch aus morphologischen Befunden Hinweise gibt, zu vermuten. Eine detaillierte Beleuchtung dieses weitreichenden Problems ist Gegenstand parallel laufender immunologisch-serologischer Untersuchungen. Hierüber wird gesondert berichtet. Bei kritischer Sichtung der Befunde ergeben sich einige, z.T. allgemeingültigere Fragen, die wegen ihrer Wichtigkeit weitere Überlegungen und Untersuchungen rechtfertigen:

- 1.) Ist die Fähigkeit zur Kreatin-Kreatinin-Assimilation durch S. schenckii bei gleichzeitiger Vitamin-B₁-Defizienz verantwortlich für die temporär begrenzte Vermehrung dieses Pilzes im Muskelgewebe?
- 2.) In wie weit ist der differente Verlauf der experimen-

tellen Sporotrichose nach intraperitonealer und intramuskulärer Injektion immunologisch erklärbar?

- 3.) Sind im Rahmen des aufgezeigten Fragenkomplexes neue Hinweise zum Problem der Amyloidforschung gegeben?

Diese aufgeführten Fragen sind Gegenstand unserer laufenden Forschungen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In den Mäusen werden Suspensionen pathogener Stämme von *M. schenckii* entweder intraperitoneal oder intramuskulär injiziert. Nur in Abhängigkeit von der Applikationsform entwickeln sich zwei unterschiedliche Krankheitsbilder der experimentell erzeugten Infektion. Mit zwei aus einem Erdentiefland isolierten Erregerstämmen infizierte Tiere werden histologisch untersucht.

- 1.) Nach Intraperitonealinjektion einer Erregeraufschwemmung kommt es bekannterweise zu einer generalisierten Erregerausbreitung mit schwerwiegenden Krankheitserscheinungen. Es entwickeln sich einerseits größere abszeßartige, erregerreiche Absiedlungen in den inneren Organen, andererseits kleine Epitheloidzellgranulome in miliärer Verteilung besonders in der Leber. Außerdem werden Skrotum, Schwanz und vorwiegend die hinteren Extremitäten entzündlich infiltriert, so daß es zu elephantiastisch verdickten Hinterbeinen mit Pfotenödem kommt und sich ein perlschnurartig gestalteter Schwanz entwickelt.
- 2.) Grundlegend davon different ist der Verlauf nach intramuskulärer Infektion. Am Injektionsort nimmt der Entzündungsprozeß tumorähnliches Ausmaß an. Obgleich in konfluierenden zentralen Nekrosezonen massenhaft Erreger liegen, bleiben die Zeichen der Erregerstreuung aus; die Tiere werden nur geringfügig beeinträchtigt, da der Prozeß streng auf den Extremitätenteil beschränkt bleibt. Untergegangene Muskelfasern liegen z.T. noch als solche erkennbar in den Nekrosezonen. Erst wenn der widerstandsfähige Sarkolemm Schlauch von den Erregern durchdrungen werden kann, wird das Sarkoplasma abgebaut. Das Inokulationssubstrat, der Skelettmuskel, gewinnt nicht nur aus prinzipiellen allgemeinpathologischen Überlegungen bezüglich entzündlich veränderter parenchymatöser Organe zentrales Interesse, sondern auch wegen seiner engen Beziehung zu besonderen biochemischen Erregereigenschaften und im Hinblick auf immunologische Vorgänge.

- 3.) Das chronische Entzündungsprodukt der experimentell erzeugten Sporotrichose ist typisch, wenn auch nicht streng spezifisch. Eine zentrale Nekrosezone enthält Leukozyten und meist Massen von Zigarrenkörperchen und Rundformen, also der typischen Gewebephase von S. schenckii. Diese Zentralnekrose wird von einem gering riesenzellhaltigen, histiozytär-epitheloidzelligen, peripher faserreichen Granulationsgewebe mit Plasmazell- und Rundzellinfiltration umgeben. Das faserreiche Bindegewebe fungiert als Grenzbarriere gegen eine weitere Errogerausbreitung.
- 4.) Die auf zwei verschiedenen Wegen infizierten Tiere, bei denen sich die experimentelle Sporotrichose in zwei unterschiedlichen Formen ausbildete, entwickelten eine Amyloidose mit einem für die Maus typischen Verteilungsmuster. Bezüglich des Organbefalles rangiert an erster Stelle die perifollikuläre Ablagerung in der Milz, sowie ein geringerer Befall von Leber und Niere.
- 5.) Trotz Vorliegens von S. schenckii in der Gewebephase ist nach Intramuskuläriinjektion die Erregervermehrung temporär begrenzt und somit der Infektionsablauf limitiert. Dieser begrenzende Faktor erscheint nach bisherigem Stand der Forschung nur immunologisch-serologisch erklärbar.

VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) AL-DOORY, Y.:
FREE LIPIDS AND PHOSPHOLIPID PHOSPHORUS OF HISTO-
PLASMA CAPSULATUM AND OTHER PATHOGENIC FUNGI.
J. Bact. 80, 565-566 (1960)
- 2) ANDERSON, R.E.:
DISSEMINATED AMYLOIDOSIS IN GERM-FREE MICE.
Amer.J.Path. 65, 43-50 (1971)
- 3) BADER, G.:
SPOROTRICHOSE
In: Die visceralen Mykosen (S. 197 - 215)
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena (1965)
- 4) BADER, G. und G. SCHIABINSKI:
DER GESTALTWANDEL DER GEWEBESFORMEN VON CRYPTOCCOCUS
NEOFORMANS, SPOROTRICHUM SCHENCKII UND CANDIDA ALBICANS.
Path. et Microbiol.(Basel) 26, 475-493 (1963)
- 5) BADER, G., D. STILLER and K. RUFFERT:
FLUOROCROMIC STAINS FOR THE HISTOLOGIC DIAGNOSIS OF
VISCERAL MYCOSES.
Nature (Lond.) 208, 796-797 (1965)
- 6) BAKER, R.D.:
EXPERIMENTAL SPOROTRICHOSIS IN MICE.
Amer. J.trop.Med. 27, 749-757 (1947)
- 7) BAKER, R.D.:
TISSUE CHANGES IN FUNGUS DISEASE.
Arch.Path. 44, 459-466 (1947)
- 8) BATTAGLIA, S.:
ELEKTRONNENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN AN LEBER-
AMYLOID DER MAUS.
Beitr.path.Anat. 126, 300-320 (1962)
- 9) BENNETT, J.E.:
BIOLOGIC DIFFERENCES BETWEEN SEROTYPES OF CRYPTO-
COCCUS NEOFORMANS.
V^e Congrès de la Société Internationale de Mycologie
Humaine et Animale.
Paris, 5 - 10 Juillet 1971, p. 254
- 10) BOHLE, A., F. HARTMANN und W. POLA:
ELEKTROPHORETISCHE SERUMEIWEISSUNTERSUCHUNGEN BEI
EXPERIMENTELLEM MÄUSEAMYLOID.
Virchows Arch.path.Anat. 319, 231-246 (1950)

- 11) BRUNS, G.:
DIE AMYLOIDOSEN.
Klin. Wschr. 17, 868-874 (1967)
- 12) CAESAR, R.:
ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN AN MENSCH-
LICHEM AMYLOID BEI VERSCHIEDENEN GRUNDKRANKHEITEN.
Path. et Microbiol. (Basel) 24, 387-396 (1961)
- 13) CATHCART, E.S., M.S.SKINNER, A.S. COHEN, O.J.LAWLESS
and M.D. BENSON:
ANTIGENIC DETERMINANTS IN AMYLOID DEPOSITS.
Nature (Lond.) 228, 1090-1091 (1970)
- 14) COHEN, A.S., L. WEISS and M. CALKINS:
ELECTRONMICROSCOPIC OBSERVATION OF THE SPLEEN
DURING THE INDUCATION OF EXPERIMENTAL AMYLOIDOSIS IN
THE RABBIT.
Amer.J.Path. 37, 413-431 (1960)
- 15) CLERICI, E., W. PIERPAOLI and M. ROMUSSI:
EXPERIMENTAL AMYLOIDOSIS IN IMMUNITY.
Path. et Microbiol. (Basel) 28, 806-815 (1965)
- 16) COLLINS, W.T.:
DISSEMINATED DEEPENING SPOROTRICHOSIS WITH WIDE-
SPREAD VISCERAL INVOLVEMENT.
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 56, 523 (1947)
- 17) DREIER, R. und E. LETTERER:
EXPERIMENTELLE AMYLOIDOSE DURCH DIE ÜBERTRAGUNG LEBEN-
DER MILZZELLEN.
Virchows Arch. Abt. B 5, 236-241 (1970)
- 18) EBBESEN, P.:
AMYLOID INDUCTION WITH CASEIN IN MICE OF DIFFERENT
AGES AND INVESTIGATION FOR CASEIN ANTIBODIES USING
THE SINGLE RADIAL DIFFUSION TECHNIQUE.
Virchows Arch. Abt. B 7, 263-268 (1971)
- 19) FETTER, B.F.:
HUMAN CUTANEOUS SPOROTRICHOSIS.
Arch. Path. 71, 461-419 (1961)
- 20) FUKUSHIRO, R., S.KAGAWA, S. NISHIYAMA, H.TAKAHASHI
und H. ISHIKAWA:
DIE PILZELEMENTE IM GEWEBE DER HAUTSPOROTRICHOSE DES
MENSCHEN.
Hautarzt 16, 18-25 (1965)

- 21) GONZALEZ OCHOA, A.:
COMPARATIVE EVALUATION OF POLYSACCHARIDE AND CELLULAR
ANTIGENS OF SPOROTHRIX SCHENCKII.
Rev. Invest. Salud Publica 30, 303-315 (1970)
- 22) HASENCLEVER, H.F. and W. MITCHELL
ATTEMPTS TO IMMUNIZE MICE AGAINST SPOROTRICHOSIS.
J. invest. Derm. 33, 145-149 (1959)
- 23) HOWARD, D.H. and G.F. ORR:
COMPARISON OF STRAINS OF SPOROTRICHUM SCHENCKII ISO-
LATED FROM NATURE.
J. Bact. 85, 816-821 (1965)
- 24) JANIGAN, D.T. and R.L. DRUET:
EXPERIMENTAL AMYLOIDOSIS. ROLE OF ANTIGENICITY AND
RAPID INDUCTION.
Amer.J.Path. 48, 1015-1025 (1966)
- 25) JANKE, D.:
ZUR SYSTEMATISCHEN EINORDNUNG DES SPOROTRICHON
GOUGEROTI. EINE VERGLEICHENDE MYKOLOGISCHE, TIEREX-
PERIMENTELLE UND SEROLOGISCHE STUDIE.
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 187, 686-710 (1949)
- 26) KAPLAN, W. and A. GONZALEZ OCHOA:
APPLICATION OF THE FLUORESCENT ANTIBODY TECHNIQUE TO
THE RAPID DIAGNOSIS OF SPOROTRICHOSIS.
J. Lab. clin.Med. 62, 835-841 (1963)
- 27) KAPLAN, W. and M.S. IVENS:
FLUORESCENT ANTIBODY STAINING OF SPOROTRICHUM SCHENCKII
IN CULTURES AND CLINICAL MATERIALS.
J. invest. Derm. 35, 151-159 (1960)
- 28) KENNEDY, J.:
SULPHUR-35 IN EXPERIMENTAL AMYLOIDOSIS.
J. Path. Bact. 83, 165-181 (1962)
- 29) KLIGHAN, A.M. and G.D. BALDRIDGE:
MORPHOLOGY OF SPOROTRICHUM SCHENCKII AND HISTOPLASMA
CAPSULATUM IN TISSUE.
Arch. Path. 51, 567-574 (1951)
- 30) KOZLOWSKI, H., B. GIEDROYĆ, N. JANOWICZ und
M. HRABOWSKA:
EXPERIMENTELLE AMYLOIDOSE IN VERGLEICHENDEN PATHO-
MORPHOLOGISCHEN UNTERSUCHUNGEN.
Zbl.allg. Path. path.Anat. 111, 277-283 (1968)

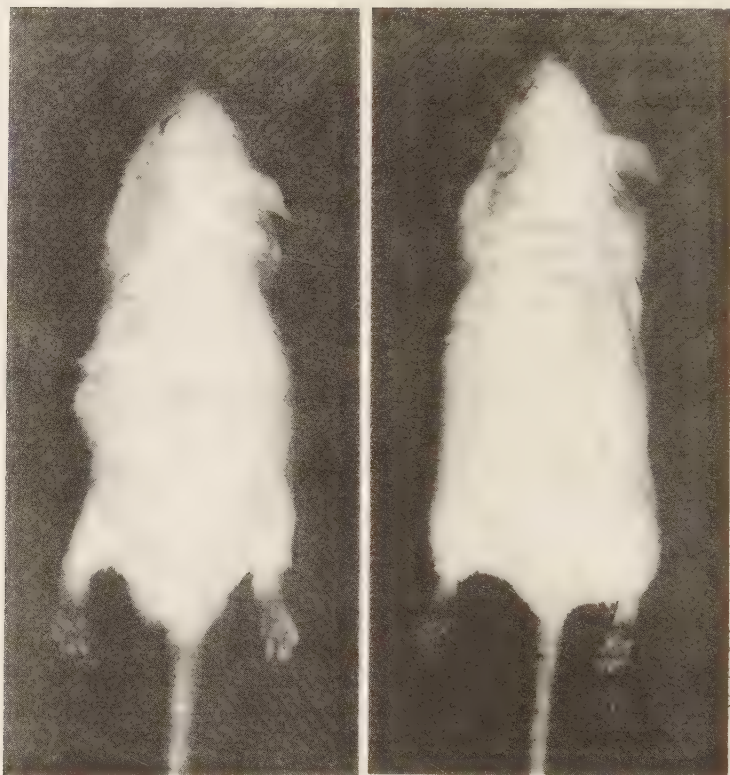
- 31) KOZLOWSKI, H. und M. HRABOWSKA:
DIE ENTWICKLUNG DER EXPERIMENTELLEN AMYLOIDOSE NACH
ANWENDUNG VON HEPARIN, CHONDROINTINSULFAT UND HYALU-
RONIDASE.
Zbl.allg.Path.path.Anat. 113, 424-434 (1970)
- 32) LACHMANN, P.J., H.J. MÜLLER-EBERHARD, H.G. KUNKEL and
F. PARONETTO:
THE LOCALIZATION OF IN VIVO BOUND COMPLEMENT IN TISSUE
SECTIONS.
J.exp.Med. 112, 63-82 (1962)
- 33) LAUFER, A., C.TAL and A.J. BEHAR:
EFFECT OF ADJUVANT (FREUND'S TYPE) AND ITS COMPONENTS
ON THE ORGANS OF VARIOUS ANIMAL SPECIES. A COMPARA-
TIVE STUDY.
Brit.J.exp.Path. 40, 1-7 (1959)
- 34) LETTERER, E.:
STUDIEN ÜBER ART UND ENTSTEHUNG DES AMYLOIDS.
Beitr.path.Anat. 75, 486-588 (1926)
- 35) LETTERER, E.:
DIE MORPHOLOGIE DER ANTIGEN-ANTIKÖRPERREAKTIONEN
UND DIE AUTOANTIKÖRPER.
Verh.dtsch.Ges.imm.Med. 68, 363-386 (1962)
- 36) LETTERER, E.:
ALLGEMEINE MORPHOLOGISCHE IMMUNOLOGIE.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1969)
- 37) LETTERER, E. and R. KRETSCHMER:
EXPERIMENTAL AMYLOIDOSIS AND TOLERANCE.
Nature (Lond.) 210, 390-391 (1966)
- 38) LOSNEGARD, N. and P. OEDING:
IMMUNOCHEMICAL STUDIES ON POLYSACCHARIDES FROM
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS.
Acta Path.Microbiol.Scand. 58, 482-492, 493-500 (1963)
- 39) LURIE, H.I.:
HISTOPATHOLOGY OF SPOROTRICHOSIS. NOTES ON THE NATURE
OF THE ASTEROID BODY.
Arch.Path. 75, 421-437 (1963)
- 40) LURIE, H.I.:
FIVE UNUSUAL CASES OF SPOROTRICHOSIS FROM SOUTH
AFRICA SHOWING LESIONS IN MUSCLES.
Brit.J.Surg. 50, 585-591 (1963)

- 41) LURIE, H.I.:
SPOROTRICHOSIS.
in: R.D. BAKER:
THE PATHOLOGIC ANATOMY OF MYCOSES. (S.614-675)
Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie
und Histologie. Bd. III, Teil 5. Springer Verlag,
Berlin, Heidelberg, New York (1971)
- 42) MACKIE, T.T., G.W. HUNTER and C.B. WORTH:
A MANUAL OF TROPICAL MEDICINE.
W.B. Saunders Company, Philadelphia (1945)
- 43) MACKINNON, J.E., J.A. CONTI-DÍAZ and L.A. FARZABAL:
EXPERIMENTAL SPOROTRICHOSIS, AMBIENT TEMPERATURE
AND AMPHOTERICIN B.
Sabouraudia 2, 192-194 (1964)
- 44) MAHNKE, F.P.:
ZUR HISTOLOGISCHEN DIFFERENTIALDIAGNOSE DES EXPERI-
MENTELLEN PILZGRANULOMS AM BEISPIEL DER CRYPTO-
COCCOSE UND SPOROTRICHOSE DER MAUS.
Tagung Ges.med. Mykologie, Leipzig (1964)
- 45) MARIAT, F., P. LAVALLE et P. DESTOMBES:
RECHERCHES SUR LA SPOROTRICHOSE. ETUDE MYCOLOGIQUE
ET POUVOIR PATHOGENE DE SUCHES MEXICAINES DE SPORO-
TRICHUM SCHENCKII.
Sabouraudia 2, 60-79 (1962)
- 46) MOHR, W., G. BENEKE, H.-J. DUNKEL und L. MURR:
UNTERSUCHUNGEN ZUM ABLAUF DER PHAGOZYTÖSE IN DER
PERITONEALFLÜSSIGKEIT DER RATTE.
Path. et Microbiol. (Basel) 35, 377-392 (1970)
- 47) MOORE, M.:
RADIATE FORMATION ON PATHOGENIC FUNGI IN HUMAN
TISSUES.
Arch.Path. 42, 113 (1946)
- 48) MOORE, M. and L.V. ACKERMANN:
SPOROTRICHOSIS WITH RADIATE FORMATION IN TISSUE.
REPORT OF CASE.
Arch.Derm.Syph. (Chic.) 53, 253 (1946)
- 49) NEGROMI, P. e J.N.PRADO:
ALERGIA E INMUNIDAD EN LA ESPOROTRICHOSIS EXPERIMEN-
TAL.
An. Soc.Cient.Arg. 151, 32-42 (1951)

- 50) NEILL, J.M. and C.E. KAPROS:
SEROLOGICAL TESTS ON SOLUBLE ANTIGENS FROM MICE
INFECTED WITH CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS AND SPORO-
TRICHUM SCHENCKII.
Proc.Soc. exp.Biol. (N.Y.) 73, 557-559 (1950)
- 51) NORDEN, A.:
SPOROTRICHOSIS. CLINICAL AND LABORATORY FEATURES AND
A SEROLOGIC STUDY IN EXPERIMENTAL ANIMALS AND HUMANS.
Acta Path. Microbiol. Scand.Suppl. 89, 119 (1951)
- 52) OKUDAIRA, M., E. TSUBURA and J. SCHWARZ:
A HISTOPATHOLOGICAL STUDY OF EXPERIMENTAL MURINE
SPOROTRICHOSIS.
Mycopathologia (Den Haag) 14, 284-296 (1961)
- 53) PADILHA GONÇALVES, A.:
TRATAMENTO DA ESPOROTRICOSE.
Brasil-méd.76, 144-147 (1962)
- 54) PADILHA GONÇALVES, A.:
IMMUNOLOGIC ASPECTS OF SPOROTRICHOSIS.
Proc. XII Int.Derm. Congr. (1962) 1, 511-514 (1963)
- 55) POLLIACK, A., A. LAUFER and C. TAL:
STUDIES OF THE RESORPTION OF EXPERIMENTAL AMYLOIDOSIS.
Brit.J.exp. Path. 51, 236-241 (1970)
- 56) RANDERATH, E.:
ZUR PATHOLOGISCHEN ANATOMIE DER SOG. AMYLOIDNEPHROSE.
Virchows Arch.path. Anat. 314, 388-459 (1947)
- 57) ROTHBARD, S. and R.F. WATSON:
AMYLOIDOSIS AND RENAL LESION INDUCED IN MICE BY
INJECTION WITH FREUND-TYPE OF ADJUVANT.
Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 85, 133-137 (1954)
- 58) SAMPAIO, S.A.P. und C.S. LACAZ:
KLINISCHE UND STATISTISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER
SPOROTRICHOSE IN SÃO PAULO (BRASILIEN).
Hautarzt 10, 490-493 (1959)
- 59) SCHABINSKI, G. und G. BADER:
MÖGLICHKEITEN, BEWERTUNG UND GRENZEN DES NACHWEISES
VON PILZ'N IM GEWEBE.
Path. et Microbiol. (Basel) 28, 487-500 (1965)
- 60) SCHABINSKI, G., H. OEHRING und H.P. BRANDT:
ZUM KRANKHEITSBILD DER SPOROTRICHOSE.
Dtsch.med.Wschr. 87, 692-694 (1962)

- 61) SCHNEIDER, G.:
 ÜBER DIE PATHOGENESE DER AMYLOIDOSE. IMMUNOLOGISCHE,
 HISTOCHEMISCHE UND MORPHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN.
 Ergebn.allg.Path.path.Anat. 44, 2-102 (1964)
- 62) SEELIGER, H.P.R. und H. WERNER:
 SPOROTRICHOSE.
 In: ERZEUGUNG VON KRANKHEITZUSTÄNDEN DURCH SPROSS-
 PILZE UND SCHIMMELPILZE (S. 91-103)
 Handbuch der experimentellen Pharmakologie,
 Bd. XVI, II A, Springer-Verlag, Berlin, Heidel-
 berg, New York (1967)
- 63) SETHI, K.K. and J. SCHWARZ:
 EXPERIMENTAL CUTANEOUS SPOROTRICHOSIS.
 Mykosen 8, 128-135 (1965)
- 64) STAIB, F.:
 CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS IN MUSKELGEWEBE.
 Zbl.Bakt., I.Abt.Orig. 185, 135-144 (1962)
- 65) STAIB, F.:
 BEDEUTUNG VON THIAMIN (VITAMIN B₁) FÜR DIE ASSIMILIER-
 BARKEIT VON KREATININ DURCH CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS.
 Zbl.Bakt. I.Abt. Orig. 190, 115-131 (1963)
- 66) STAIB, F., A. BLISSE and H.S. RANDHAWA:
 CREATINE AND CREATININE ASSIMILATION BY SPOROTHRIX
 SCHENCKII.
 Zbl. Bakt. Hyg., I.Abt. Orig. A in Druck (1972)
- 67) STAIB, F., H.S. RANDHAWA and A. BLISSE:
 OBSERVATIONS ON EXPERIMENTAL SPOROTRICHOSIS OF THE
 MUSCLE.
 Zbl.Bakt.Hyg., I.Abt. Orig. A im Druck (1972)
- 68) STUART, A.B. and A.E. DAVIDSON:
 THE HANDLING OF ANTIGEN-ANTIBODY COMPLEXES AND OF
 ANTIGEN BY HUMAN PERITONEAL CELLS IN VITRO.
 J.Path.: 104, 37-43 (1971)
- 69) THILM, G.:
 PATHOGENESIS OF AMYLOIDOSIS.
 Acta Path.Microbiol. Scand. 61, 21-45 (1964)
- 70) ZIEGLER, A.:
 ZUM GRIFF DER ALLGEMEINEN AMYLOIDOSE MIT
 BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER AMYLOIDNIERE UND
 DES HERZEN.
 Virchow Arch. path. Anat. 115, 250-266 (1961)

- 71) VOGT, A. und H.G. KOCHER:
HISTO-SEROLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN MIT FLUORESCHEIN-
MARKIERTEM ANTIKOMPLEMENT.
Z. Zellforsch. 52, 640-652 (1960)
- 72) ZSCHIESCHE, W., H. HEINECKE und S. KLAUS:
DIE PHAGOZYTOSEAKTIVITÄT DES RETICULOENDOTHELIAL-
SYSTEMS UND IHRE BEZIEHUNGEN ZUR EXPERIMENTELLEN
AMYLOIDOSE DER MAUS.
Beitr.path.Anat. 135, 277-290 (1967)
- 73) ZUCKER-FRANKLIN, D. and E.C. FRANKLIN:
INTRACELLULAR LOCALIZATION OF HUMAN AMYLOID BY FLUORESCENCE AND ELECTRON MICROSCOPY.
Amer.J.Path. 59, 23-40 (1970)



a

b

Abb. 1:

Experimentelle Sporotrichose 30 Tage nach Injektion von
S. schenckii C 32

- a) Maus nach i.p.-Injektion: Struppiges Fell, Anschwellung der Hinterextremitäten, knotige Verdickung des Schwanzes (vgl. b)
- b) Maus nach i.m.-Injektion: Entzündlicher Pseudotumor im proximalen Teil der rechten Hinterextremität (vgl. a).

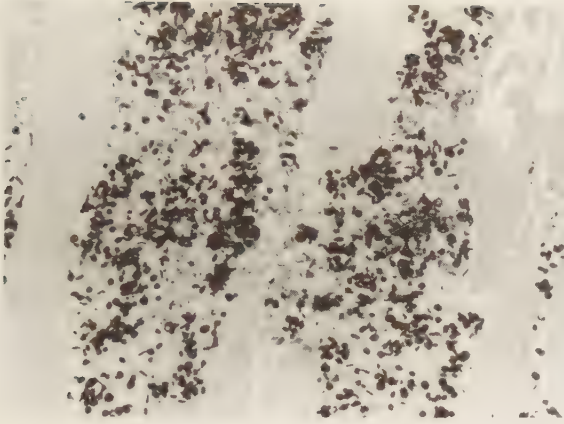


Abb. 2:

Nekrosefeld mit Muskelfaserresiduen und massenhaft S. schenckii C 32 in der Gewebephase (Zigarren- und Rundformen). Hinterschenkel der Maus Nr. 11003 96 Tage nach i.m.-Inokulation (Grocott-Färbung. Zeiss-Fotomikroskop, Vergrößerung 1 : 427)

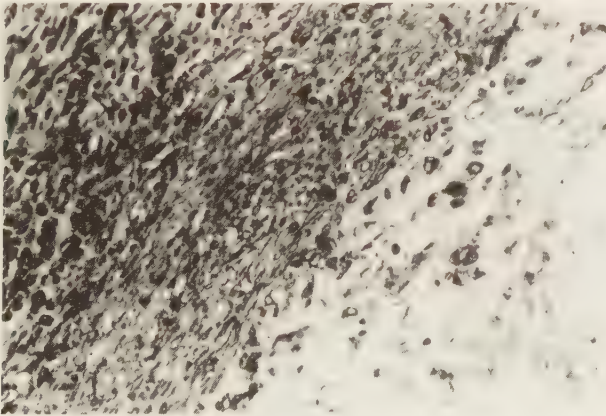


Abb. 3:

Histiozytär-epitheloidzelliges Granulationsgewebe mit einzelnen Riesenzellen. Nekroserandgebiet mit präzipitiertem Proteinmaterial. Hinterschenkel der Maus Nr. 11005 96 Tage nach i.m.-Inokulation von S. schenckii C 32. (Methylenblau-Färbung. Zeiss-Fotomikroskop, Vergrößerung 1 : 427).

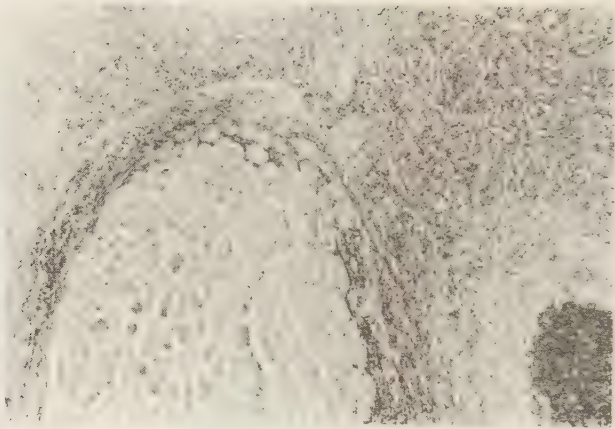


Abb. 4:

Epithel-epitheloides Granulationsgewebe mit zentraler und nekrotischer Nekrose (unten rechts). Abgrenzung der Muskulatur durch peripheres Granulationsgewebe. Hinterschenkel der Maus Nr. 11005 96 Tage nach i.m.-Injektion von S. schenckii C 52. (Masson-Goldner-Färbung, Zeiss-Photomikroskop, Vergr. 1:107)

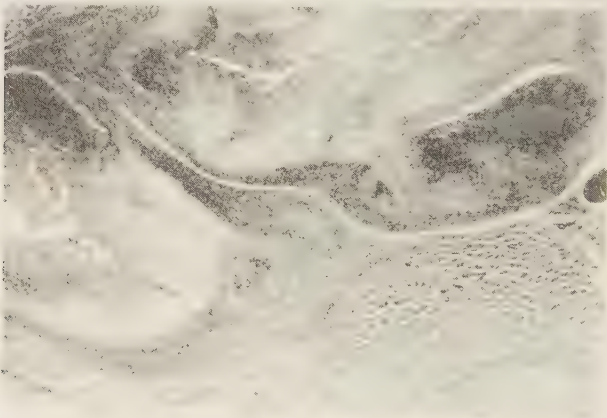


Abb. 5:

Granulationsgewebe mit konfluierenden Zentralnekrosen. Hinterschenkel der Maus Nr. 11007 96 Tage nach i.m.-Injektion von S. schenckii C 52. (Methylenblau-Färbung, Zeiss-Photomikroskop, Vergr. 1:42)

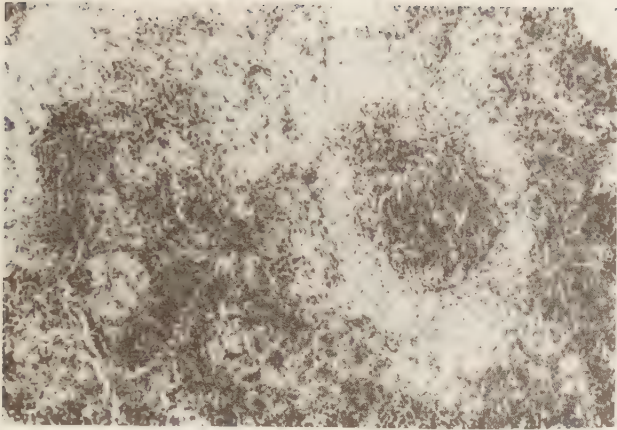


Abb. 6:

Perifollikuläre Amyloidose der Milz.

Maus Nr. 11007 96 Tage nach i.m.-Injektion von S.schenckii
C 32.

(Masson-Goldner-Färbung, Zeiss-Fotomikroskop, Vergr.1:170)



Abb. 7:

Amyloidose der Leber.

Maus Nr. 12001 96 Tage nach i.p.-Injektion von S.schenckii
C 32.

(Masson-Goldner-Färbung, Zeiss-Fotomikroskop, Vergr.1:42)

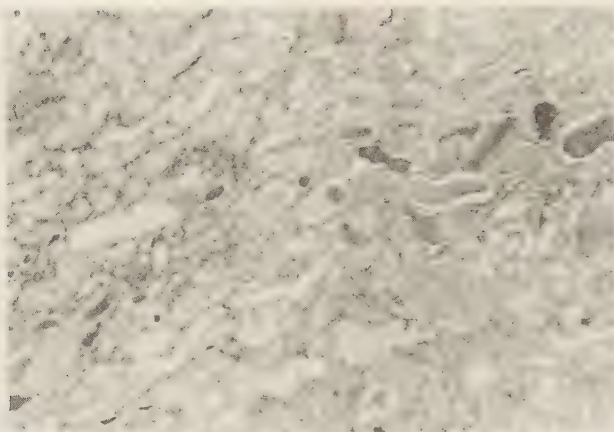


Abb. 8:

Nierenamyloidose. Glomeruläre Ablagerungen, Tubuluserweiterungen, Proteinzyylinder.

Maus Nr. 12001 96 Tage nach i.p.-Injektion von S.schenckii

(PAS-Färbung, Zeiss-Fotomikroskop, Vergrößerung 1:107)

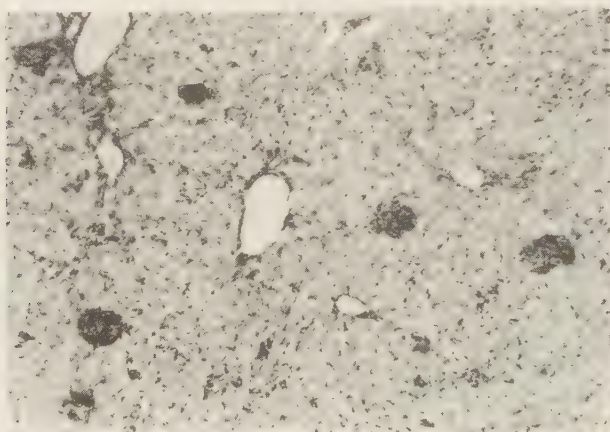


Abb. 9:

Multiple Epitheloidzellgranulome in der Leber (dunkle Herde). Generalisierte Sporotrichose nach i.p.-Infektion, Maus Nr. 12003 77 Tage nach i.p.-Injektion von S.schenckii

C 72.
(PAS-Färbung, Zeiss-Fotomikroskop, Vergrößerung 1:107)

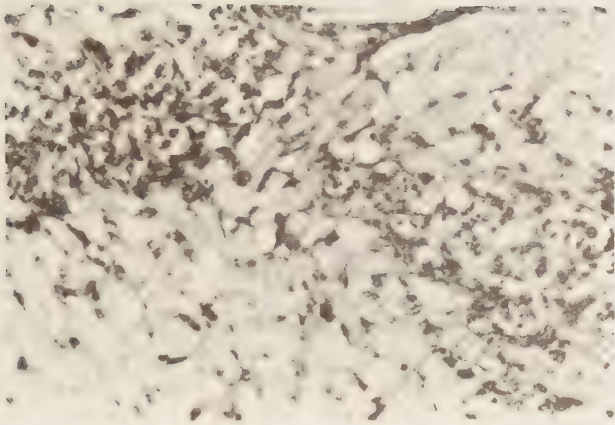


Abb.10:

Einzelne Erreger enthaltendes Epitheloidzellgranulom im Myokard. Generalisierte Sporotrichose 77 Tage nach i.p.-Injektion von S. schenckii C 32, Maus Nr. 12003 (PAS-Färbung, Zeiss-Fotomikroskop, Vergrößerung 1:427)

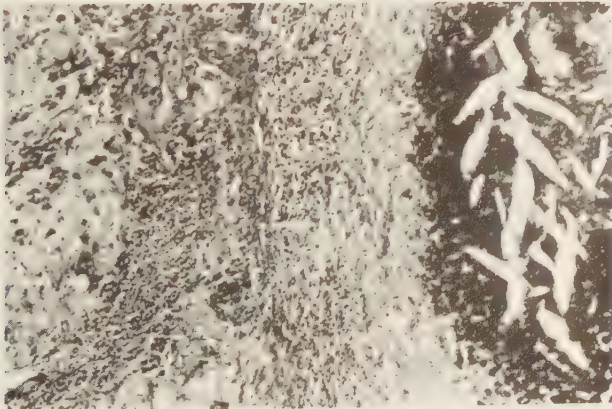


Abb. 11:

Abszeßartiger Absiedlungsherd in der Leber mit Erreger- und Leukozytenmassen in der Zentralnekrose. Generalisierte Sporotrichose 77 Tage nach i.p.-Injektion von S. schenckii C 32, Maus Nr. 12004. (PAS-Färbung, Zeiss-Fotomikroskop, Vergrößerung 1:170)

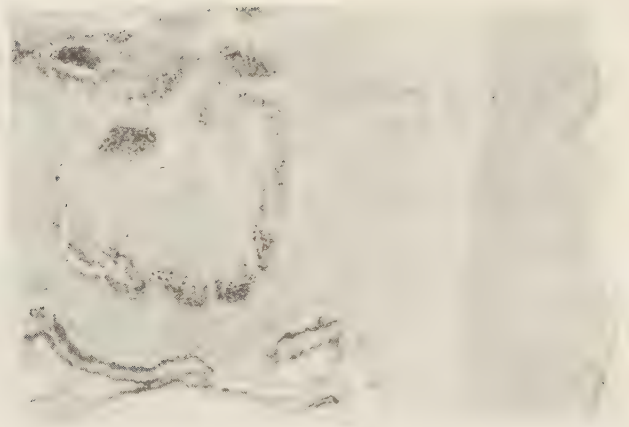


Abb. 12:

Ausgedehntes Granulationsgewebe im Schwanz der i.p.-infizierten Maus Nr. 12004 (77 Tage nach i.p.-Injektion von S. schenckii C 32). Erregerhaltige Nekrosen, Osteomyelitis und Periostitis (Knochensequester in Bildmitte). (PAS-Färbung, Zeiss-Fotomikroskop, Vergrößerung 1:42)

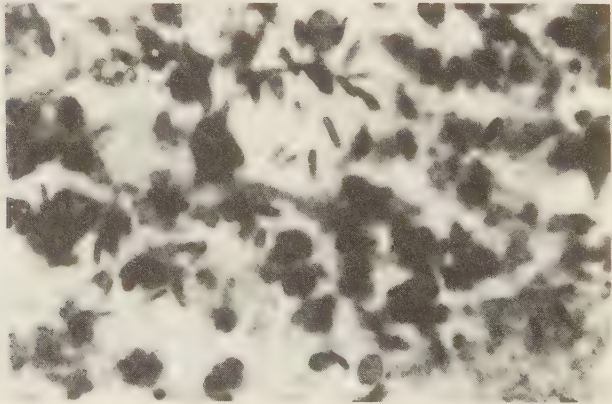


Abb. 13:

S. schenckii in der Gewebephase: sog. Zigarrenkörperchen und Rundformen; z.T. intrazellulär gelegen (siehe auch Abb. 2). (PAS-Färbung, Zeiss-Fotomikroskop, Vergrößerung 1:1700)

Herrn Professor Dr. med. V. Becker gilt mein Dank für die Überlassung des Themas und die Überwachung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. Dr. F. Staib danke ich besonders für das Untersuchungsmaterial und die eingehende Beratung.

LEBENS LAUF

Gernot Grosse, geboren am 18.1.1941 in Berlin als Sohn des Facharztes Dr. med. Fritz Grosse und seiner Frau Sigrid Grosse, geb. Kaskeline.

Schulbesuch in Berlin und Kassel. 1961 Reifeprüfung am Kasseler Friedrichsgymnasium. Medizinstudium in Würzburg, Göttingen und Berlin. Am 9.3.1967 ärztliche Prüfung an der Freien Universität Berlin. Zweijährige Medizinalassistentenzeit an Berliner Kliniken und im Institut für Pathologie im Wenckebachkrankenhaus. Nach der Bestallung als Arzt am 16.4.1969 halbjährige Tätigkeit auf der Inneren Abteilung dieses Krankenhauses. Seit Dezember 1969 wissenschaftlicher Assistent im Institut für Pathologie der Freien Universität Berlin im Klinikum Westend.

